Untersuchungen zum Verhalten des Choriongonadotropins und der Vaginalzytologie in der Schwangerschaft

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Gertraude Zieger

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

AUS DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK HOMBURG/SAAR

Direktor: Professor Dr. med. H. LIMBURG

UNTERSUCHUNGEN ZUM VERHALTEN DES CHORIONGONADOTROPINS UND DER VAGINALZYTOLOGIE IN DER SCHWANGERSCHAFT

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von

Gertraude ZIEGER

geb. am 15. 1. 1933 in Berlin

Dekan: Professor Dr. G. DHOM

Referent: Privatdozent Dr. med. G. LOSKANT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 23.7.70 abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Die Gonadotropine	1
Die Sexualsteroide und die Vaginalzytologie außerhalb und während der Schwangerschaft	3
Sekretionsrate der Sexualsteroide und ihre Wirkung auf das Scheidenepithel außerhalb der Schwangerschaft	3
Sekretionsrate der Sexualsteroide und ihre synergistische Funktion während der Schwangerschaft	5
Die Vaginalzytologie in der Schwangerschaft	7
Darstellung der eigenen Befunde	10
Methode des abgestuften immunologischen Schwangerschaftstestes "Pregnosticon"(R)	12
Die Gruppierung der untersuchten Schwangeren	14
Methode des Scheidenabstriches	17
Darstellung der HCG-Ergebnisse	20
HCG-Ausscheidung der Schwangerengruppe A	20
HCG-Ausscheidung der Schwangerengruppe B	23
HCG-Ausscheidung der Schwangerengruppe mit drohendem und tatsächlichen Abort	25
Unterteilung der HCG-Ausscheidung der Schwangerengruppe A in 4 Typen	27
HCG-Ausscheidung bei Zwillingsmüttern	32
HCG-Ausscheidung und Geschlechtsverteilung	32

Seite

Darstellung der Zytologischen Ergebnisse 33

Klassische Einteilung der Scheidenabstriche in der Schwangerschaft 33

Einteilung der Scheidenabstriche in der Schwangerschaft nach hormonalen Gesichtspunkten 36

Verteilung der Scheidenabstriche auf die Schwangerengruppe A 38

Verteilung der Scheidenabstriche auf die Schwangerengruppe B 39

Vergleich der HCG-Ausscheidung mit den zytologischen Ergebnissen 41

Diskussion der Ergebnisse 46

Zusammenfassung 58

Literaturverzeichnis 64

EINLEITUNG

Die Gonadotropine

Wenige Tage nach Implantation des befruchteten Eies wird nach ZANDER (1959) vom Trophoblast ein neues Hormon gebildet, dessen Produktion bis zum Ende der Schwangerschaft anhält: es ist das HCG, das "Human Chorionic Gonadotropin". Nach LEVIN (1944) kann es als ein "Geschenk der Natur" betrachtet werden, denn es ermöglicht durch sein Vorhandensein eine frühzeitige Schwangerschaftsdiagnose.

Gemäß seines Namens ist es ein von der Plazenta stammendes Gonadotropin (PHILIPP 1930 und KIDO 1937), während gleichzeitig die Hypophyse unter dem Einfluß großer Mengen zirkulierender Östrogene und Gestagene ihre Gonadotropinproduktion weitgehend oder vollständig (ANSELMINO und HOFFMANN 1937) einstellt.

Bekanntlich besteht im nichtschwangeren Zustand zwischen den Östrogenen und Gestagenen einerseits und den hypophysären Gonadotropinen FSH und LH ein sogen. Rückkopplungssystem - feed back system - ; d.h. durch gonadotropine Stimulierung synthetisieren die Gonaden die Sexualsteroide. Diese aber hemmen durch ihr Erscheinen in entsprechen-

der Menge die Produktion der gonadotropen Hormone, so daß nun das Stimulanz zur Steroidsynthese nachläßt. Es sinkt der Spiegel der Steroide im Blut, was wiederum zur Gonadotropinproduktion anregt (s. Abb. 1).

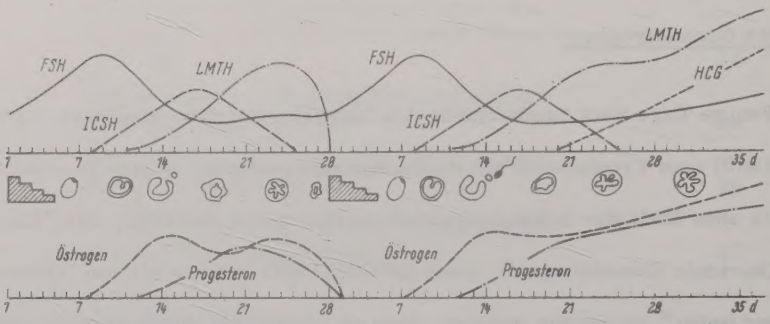

Abb. 1: Die Veränderung des Blutspiegels von ICSH, FSH, LMTH, HCG, Östrogen und Progesteron im normalen Zyklus und bei Eintritt der Schwangerschaft aus SEMM: Fermente, Hormone, Vitamine in der Geburtshilfe in DÖDERLEIN-SCHWALM: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (1965).

Dieses Wechselspiel zwischen Gonadotropinen und Gonaden unterliegt den gleichen Gesetzmäßigkeiten, wie sie sonst auch zwischen hypophysären tropen Hormonen und Erfolgsorganen bestehen. In dieses feedback-system sind noch "releasing"-Faktoren dazwischengeschaltet, die von hypothalamischen Zentren ausgehen und auf neutralem oder humoralem Wege die Hypophyse erreichen (VAQUEZ-LOPEZ 1949). Sie können aber bei unseren Betrachtungen außerachtgelassen werden.

Die Sexualsteroide und die Vaginalzytologie außerhalb und während der Schwangerschaft

Außerhalb der Schwangerschaft stehen die Sexualsteroide, Östrogene und Gestagene, in antagonistischer Funktion zueinander. Beide werden im Ovar und in geringerer Menge in der Nebennierenrinde gebildet. Sekretionsrate und Blutspiegel schwanken im Intermenstruum.

Die Hauptvertreter der Östrogene sind Östron, Östradiol und Östriol. Östron und Östradiol sind primäre Sekretionsprodukte. Östriol stellt nach SEMM (1965) wahrscheinlich zum großen Teil ein Stoffwechselprodukt dar. Von einem reifen Follikel werden etwa 300 ug/die an Östrogenen sezerniert.

Während Östron und Östradiol mehr auf das Corpus luteum wirken, baut Östriol (SEMM 1965) das Zervix- Vaginal- und Vulvaepithel bis zur Kornifikation auf. Als erster war es PAPANICOLAOU (1933), der die Bedeutung des Scheidenabstriches zur Klärung des Follikelhormonspiegels erkannte. Auch SHORR, SCHOCKAERT, de WATTEVILLE (zit. nach BURGER und ROTH 1951) wiesen auf das Scheidenepithel als feines Reagenz für Östrogene hin. Untersuchungen von O. KAESER (1949) zeigen, daß die Scheidenzytologie mit den Resultaten der Östrogenbestimmung im Blut weitgehend übereinstimmt.

Der Gehalt des Blutes an Progesteron, dem Hauptvertreter der Gestagene, ist ebenfalls vom Zyklus abhängig. In der 2. Zyklushälfte werden etwa

20 mg/die vom Gelbkörper (SEMM 1965) abgegeben. Die Ausscheidung erfolgt als Pregnandiol zu etwa 10-20% nach ZANDER (1967) über die Niere. Während die Wirkung des Follikelhormons im Scheidenabstrich eindeutig zum Ausdruck kommt - es finden sich dort Superfizialzellen mit Eosinophilie und Karyopyknose -, ist die Wirkung des Progesterons weitaus schwieriger und unsicherer zu erkennen. Da außer dem Progesteron auch gleichzeitig das Follikelhormon auf das Scheidenepithel wirkt und durch dieses vorbereitet wird, spiegelt der Abstrich eigentlich mehr das gerade bestehende Verhältnis von Östrogenen zu Gestagenen wider.

SHORR beschrieb 1940 die durch Progesteron verursachten Zellveränderungen; nämlich

a) Auftreten von zahlreichen Leukozyten

b) Abnahme der pyknotischen und eosinophilen Zellen

c) Haufenbildung

d) Fältelung und Einrollung der Zellgrenzen

e) Auflockerung und Größerwerden des Zellkernes: Intermediärzellen.

Während außerhalb der Schwangerschaft die antagonistischen Funktionen von Östrogenen und Gestagenen als ständiges Wechselspiel deutlich hervortreten, scheint ihr gemeinsames Vorhandensein und ihr koordiniertes Zusammenspiel für eine intakte Gravidität notwendig. Das Follikel-

hormon fördert

a) die Durchblutung des Uterus und die Permeabilität der Kapillaren,

b) die Aufnahme extrazellulärer Elektrolyte und die von Wasser,

c) die Synthese von Proteinen, d.h. es hat eine mitogenetische Bedeutung (SEMM 1965).

Das Progesteron hat nach SEMM (1965) in Bezug auf die Gravidität folgende Bedeutung:

a) Bremsung der Follikelreifung und Ovulation

b) Herabsetzung der Ansprechbarkeit des Uterusmuskels auf Oxytoxin,

c) Hypertrophie und Auflockerung des Uterusgewebes,

d) Einlagerung von Glukoproteiden.

Aufgrund der Untersuchungen von ZANDER beginnt der Trophoblast bereits wenige Tage nach der Eiimplantation mit der HCG-Produktion (1959). Daneben spielt zunächst auch die schwangerschaftserhaltende Funktion des Corpus luteum mit entsprechender Progesteronbildung mit eine Rolle. Nach weiteren Untersuchungen von ZANDER (1959) werden aber Östrogene und Gestagene im Laufe der Schwangerschaft in steigendem Maße von der Plazenta gebildet, nachdem die HCG-Produktion angelaufen ist. Während die tägliche Östrogenproduktion ab der 10. Schwangerschaftswoche etwa 1 mg beträgt, steigt sie bis Ende der Schwangerschaft auf 50-100 mg an. Die tägliche Progesteronbildung beläuft sich in der ersten Schwangerschaftshälfte auf etwa

[illegible] und [illegible] Schwangerschaftsende auf 280 mg/die [illegible].

[illegible] NGUC und KARAMLILER (1960) stellten fest, daß die täglichen Hormonausscheidungen am Ende der Schwangerschaft für Östron und Östradiol um das 100fache, für Östriol um das 1.000fache und für Pregnandiol um das 10fache höher liegen als die Maximalwerte in der Corpus-luteum-Phase. In Abb. 2 ist der Verlauf der HCG-, Östriol- und Pregnandiolausscheidung im Verlaufe der Schwangerschaft dargestellt.

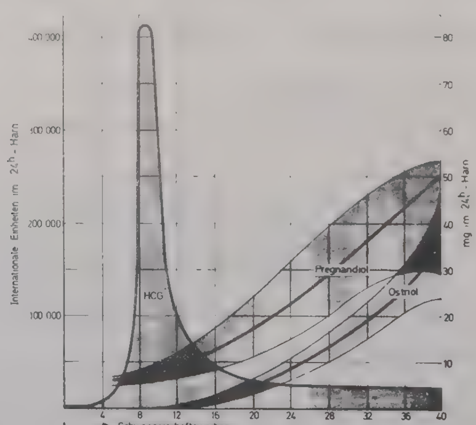

Abb. 2: Schematische Darstellung der Hormonausscheidung während der Schwangerschaft (nach Werten von KLOPPER und BILLIWICZ 1963 sowie von ZANDER 1967) aus STAEMMLER: Fibel der gynäkologischen Endokrinologie (1968)

KAISER und EICHSTÄDTER (1955) erkannten, daß der Ausscheidungsquotient Östrogen : Pregnandiol sehr variabel ist und sich im Laufe der Schwangerschaft von 1 : 3, 5 - 1 : 11, 3 im 2. Monat über 1 : 12 - 1 : 24 im 3. Monat bis 1 : 1, 9 - 1 : 8, 8 im 10. Monat ändert.

Die Vaginalzytologie in der Schwangerschaft wird nach Jean de BRUX (1959) von 3 Faktoren beeinflußt, nämlich von den mütterlichen, den plazentaren und den foetalen Hormonen. Nach KOLLER und ARTNER (1953) läßt sie sich im allgemeinen durch zwei Umstände charakterisieren:

1. durch das Fehlen zyklischer Veränderungen,
2. durch den physiologisch-anatomischen Umbau der Vaginalwand im Sinne einer beträchtlichen Verdickung auf das Drei- bis Vierfache bei gleichzeitiger Auflockerung (STIEVE 1927).

An dem Dickenwachstum beteiligt sich vor allem die Intermediärzone, die besonders reichlich Glykogen enthält. Durch die gesteigerte, proliferative Aktivität erfolgt nun auch eine stärkere Desquamation, die sich im Abstrich ebenfalls niederschlägt.

Interessanterweise kommt es aber bei den Epithelschichten nie zur vollständigen Ausreifung im Sinne der Eosinophilie und Karyopyknose.

S[illegible] ist nur das [illegible] der Navikularzellen, die [illegible] Größe kleinen Intermediärzellen entsprechen und als Zeichen starker Desquamation in Gruppen zusammenliegen.

Aufgrund dieser Ausführungen dürfen wir im ebenfalls in der Plazenta gebildeten Gonadotropin HCG ein Hormon annehmen, das

1. das bisherige Wechselspiel zwischen den Steroiden selbst und zwischen diesen und den hypophysären Gonadotropinen unterbricht und damit diesem Rückkopplungssystem nicht unterliegt,
2. das nicht nacheinander wie FSH und LH sondern gleichzeitig die Biosynthese der Östrogene und Gestagene reguliert und von diesen reguliert wird und
3. das außer LH-, fraglichen FSH- (follikelstimulierendes Prinzip nach ALBERT und DERNER 1960) und eventl. luteotropen Wirkungen zusätzlich neue Wirkungen besitzen könnte.

Wir wissen nun, daß das HCG nicht nur für den Geburtshelfer zur Erkennung sondern auch für die Mutter zur Erhaltung der Schwangerschaft eine große Rolle spielt. In neuerer Zeit ist es LAURITZEN (1966), der durch eingehende Untersuchungen auf die direkten physiologischen Wirkungen des HCGs bei der Progesteron- und Östrogenbildung innerhalb der feto-plazentaren Einheit hinweist.

Hier wird der Versuch unternommen, mit einfachen, für die tägliche Praxis geeigneten Mitteln, die HCG-Ausscheidungshöhe im Verlaufe einzelner Schwangerschaften festzustellen, diese mit dem klinischen Erscheinungsbild zu vergleichen und gleichzeitig aufgrund der Vaginalzytologie etwas über die Sexualsteroidwirkungen auszusagen. Die Frage ist nun die, ob ein Zusammenhang zwischen der HCG-Ausscheidungshöhe und dem zytologischen Bild bestünde und ob man aus der Zytodiagnostik auf die HCG-Höhe rückschließen könnte.

DARSTELLUNG DER EIGENEN BEFUNDE

Methodik des abgestuften immunologischen Schwangerschaftstestes

Da die Niere das HCG in einem beständigen, gleichmäßigen Rhythmus ([illegible] und Mitarbeiter [illegible]) filtriert und Veränderungen im Harn denjenigen im Blut parallel gehen (J. M. BEDOYA und V. JIMENEZ 1953), wurde als semiquantitative Nachweismethode der abgestufte Pregnosticon(R)-test, ein Hämagglutination-Hemmungstest, verwendet.

Diese immunologische Testmethode gründet sich auf Forschungsergebnisse von WIDE und GEMZELL (1960). Seit ZONDEK ist bekannt, daß es bei Tieren nach wiederholter Injektion von menschlichem Gonadotropin zur spezifischen Antikörperbildung kommt. Diese Antikörper gehen mit dem im Schwangerenurin oder -serum enthaltenen HCG eine Antigen-Antikörperreaktion ein. Als Antigenträger werden mit menschlichem HCG vorbehandelte Hammelerythrozyten verwendet. Das Serum von Kaninchen, die gegen menschliches HCG immunisiert worden sind, enthält entsprechende Antikörper. Bringt man die mit HCG beladenen Hammelerythrozyten mit dem Kaninchenantiserum in einer kleinen Eprouvette zusammen, entsteht eine Bindung zwischen den HCG beladenen Erythrozyten und den Antikörpern des Serums (Hämagglutination), wodurch die Erythrozyten diffus aufgeschwemmt bleiben und sich nicht sedimentieren

können. Wenn jedoch durch den hinzugefügten Schwangerenharn freies HCG hinzukommt, verbinden sich die Antikörper des Serums mit dem freien Gonadotropin (Antigen-Antikörper-Reaktion). Es bleiben danach keine oder nur ungenügend ungebundene Antikörper übrig, um eine Erythrozytenagglutination zu bewirken (Hämagglutinationhemmung). Die nicht agglutinierten Erythrozyten sedimentieren ab und bilden am Boden der Eprouvette einen dunkelbraunen Ring (positive Schwangerschaftsreaktion).

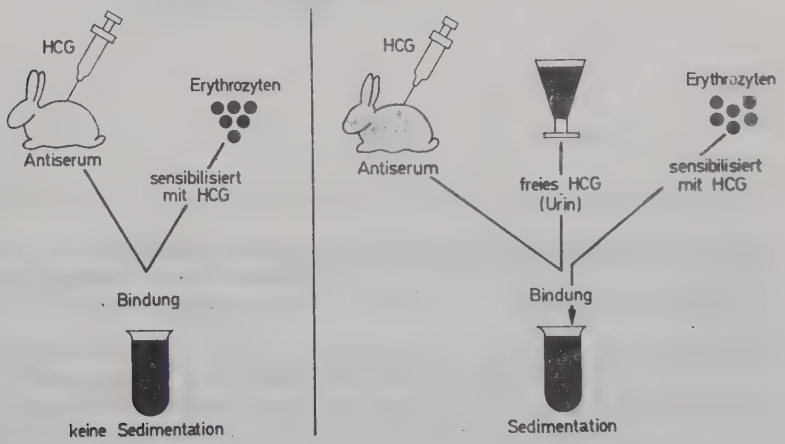

Abb. 3: Prinzip des immunologischen Schwangerschaftstestes (aus STAEMMLER: Fibel der gynäkologischen Endokrinologie (1968)

In Abb. 4 wird die Antigen-Antikörper-Reaktion und die Hämagglutinationshemmung, auf deren Prinzip der Pregnosticontest (R) beruht, in schematischer Form wiedergegeben.

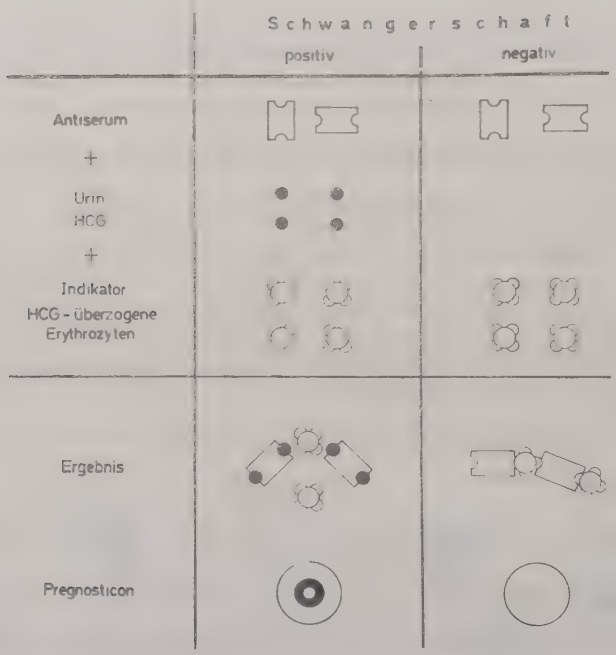

Abb. 4: Schema eines immunologischen Schwangerschaftstestes aus STAEMMLER: Fibel der gynäkologischen Endokrinologie (1968)

Im einzelnen geht man folgermaßen vor: Man öffnet eine Ampulle mit trockengefrorenem Antiserum und gibt 0, 1 ml des zu untersuchenden Urins hinzu. Dann pipettiert man 0, 4 ml der in Suspension befindlichen Hammelerythrozyten zu und setzt die Ampulle in den dafür vorgesehenen Metallständer. Dieser Ständer muß für etwa 1 min hin- und hergeschüttelt und anschließend erschütterungsfrei aufgestellt werden. Nach 2 Stunden läßt sich der Test ablesen (s. Abb. 5).

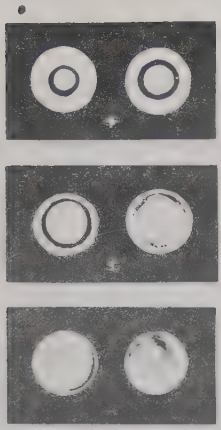

Abb. 5: Abgestufter serologischer Schwangerschaftstest. Die in einem braunen Ring sedimentierten Erythrozyten zeigen eine positive, bzw. schwach positive Reaktion an.

Zur semiquantitativen HCG-Bestimmung wird eine Verdünnungsreihe des zu untersuchenden Urins mit physiologischer Kochsalzlösung angefertigt. Die letzte Verdünnung der Reihe, bei der sich gerade noch ein deutlicher Ring zeigt, ist der Maßstab für die sich im untersuchten Harn befindende HCG-Menge. Die Empfindlichkeit der immunologischen Reaktion ist auf etwa 1.000 HCG-Einheiten pro Liter Harn eingestellt. Die von mir angefertigte Verdünnungsreihe lautete:

1 : 2 1 : 3 1 : 5 1 : 10 1 : 15 1 : 20 1 : 30

1 : 40 1 : 50 1 : 60 1 : 70 1 : 80 1 : 90 1 : 100

1 :120 1 :140 1 :160 1 :180 1 :200 usw.

Die HCG-Konzentration x wurde mit Hilfe der Formel

$$x = 1.000N$$ berechnet.

Z. B. bei einer Verdünnung von 1 Teil Harn und 9 Teilen physiologischer Kochsalzlösung fällt der Prognosticontest gerade noch positiv aus. Danach enthält der zu untersuchende Harn mindestens 10.000 HCG-Einheiten (I. E.) pro Liter Harn.

Um Veränderungen der HCG-Ausscheidung im Verlaufe der Schwangerschaft feststellen zu können, wurde ab dem 3. Schwangerschaftsmonat

1. bei einer Gruppe von 25 Patientinnen, die mit Gruppe A bezeichnet wird, bis zur 28. Schwangerschaftswoche alle 4 Wochen, danach bis Schwangerschaftsende alle 2 Wochen, fortlaufend der Morgenurin semiquantitativ nach der oben angegebenen Methode untersucht. Am gleichen Tag wurde in 4wöchigen Abständen, wie später erläutert wird, ein Vaginalabstrich entnommen und zytologisch überprüft,

2. wurden die Morgenurine und Vaginalabstriche verschiedener Patientinnen in verschiedenen Schwangerschaftsmonaten untersucht, wobei sich für jeden Schwangerschaftsmonat etwa 20 Urin- und Abstrichuntersuchungen ergaben. Diese Einzeluntersuchungen werden als Patientengruppe B zusammengefaßt.

3. Wurden die in der Frauenklinik der Universität des Saarlandes in der Zeit vom 1.1.68 - 30.5.69 wegen drohender Fehlgeburt durchgeführten Pregnosticon-teste zusammengestellt und je nach Ausgang der Schwangerschaft in Fehlgeburt oder lebensfähigem Kind in 2 Gruppen aufgeteilt.

4. Um die Zuverlässigkeit des Pregnosticon-testes in der praktischen Anwendung zu überprüfen, wurde mit Absicht auf den 24std-Urin verzichtet. Um evtl. merkliche Unterschiede zwischen dem 24std-Urin und dem Morgenurin feststellen zu können, wurde bei einer zuverlässigen Patientin, fortlaufend, alle 4 Wochen der 24std-Urin und am nächsten Tag der Morgenurin untersucht. Die Werte werden in Tabelle 1 dargestellt.

Wochen	Morgenurin	24std-Urin
12. W	140	120
17. W.	160	140
24. W	5	2
29. W.	5	5
33. W.	20	20
37. W.	30	20
41. W.	5	5

Tab. 1: Die HCG-Ausscheidung in je 1.000 IE im Verlaufe einer Schwangerschaft, im 24std-Urin und darauffolgenden Morgenurin gemessen (1.000 IE/l Harn).

Tabelle 1 zeigt keine größeren Unterschiede im HCG-Gehalt beider Urine. Außerdem wurde bei verschiedenen Patientinnen in verschiedenen Schwangerschaftsmonaten der 24std-Urin und der Morgenurin gesammelt und ebenfalls auf den HCG-Gehalt untersucht (s. Tab. 2).

Wochen	Morgenurin	24std-Urin
16. W.	40	30
17. W.	140	120
18. W.	15	15
23. W.	2	10
25. W.	50	15
27. W.	2	10
32. W.	15	30
33. W.	90	50
34. W.	90	70
35. W.	50	50
41. W.	30	15

Tab. 2: Die HCG-Ausscheidung/l in je 1.000 IE im Verlaufe verschiedener Schwangerschaften, im 24std.-Urin und darauffolgendem Morgenurin gemessen.

Von 11 Fällen lag in 2 Fällen die HCG-Ausscheidung im 24std-Urin so hoch wie im Morgenurin, in 3 Fällen lag sie darüber und in den restlichen 6 Fällen darunter, wobei in 2 Fällen eine größere Diskrepanz auftrat.

Zur semiquantitativen Bestimmung der HCG-Ausscheidungshöhe von 453 Urinproben wurden über 2 500 Pregnosticonteste angesetzt. Diese 453 HCG-Ergebnisse wurden mit etwa 339 Vaginalsmears und mit den klinischen Bildern verglichen.

Methode des Scheidenabstriches

Seitdem STOCKARD und PAPANICOLAOU 1917 zum ersten Mal mit zytologischen Untersuchungen über die hormonalen Veränderungen des Scheidenepithels beim Meerschweinchen Aufsehen erregten, wurden viele Arbeiten dieser Art in und außerhalb der Schwangerschaft veröffentlicht. Das Prinzip der exfoliativen Zytologie beruht nach SMOLKA und SOOST (1965) darauf, daß die Vaginalepithelien in ihren obersten Zellagen physiologischerweise eine ständige Abschilferung zeigen und sowohl pathologische Veränderungen des Scheidenepithels und höherer Abschnitte als auch die hormonale Situation in Bezug auf die Sexualsteroide widerspiegeln Auch Leuco-, Lympho- und Histiozyten, die durch die Scheidenwand durchwandern, können sich hier in entsprechendem Umfang wiederfinden. Wichtig ist, daß innerhalb 24 Stunden vor der Abstrichentnahme keine anderen Manipulationen im Scheidengewölbe, wie etwa Vaginalduschen, Palpation oder Vaginaleinlagen vorgenommen worden sind. Während PAPANICOLAOU (1925) bei Einführung der Zytodiagnostik als Ort der Entnahme das hintere Scheidengewölbe empfahl und als Entnahmegerät eine besondere Glaspipette mit Gummiballon vorschlug, fand vor allem PUNDEL (1959) das obere Drittel des seitlichen Scheidengewölbes gegenüber hormonalen Reizen am empfindlichsten und meinte, daß Abstriche aus der Cervix während der Schwangerschaft zur Hormondiagnostik wertlos seien. Auch WIED (1953) wies darauf hin, daß zur Entnahme

die hintere seitliche Scheidenwand am günstigsten ist, da die vordere Scheidenwand eine höhere Kornifikation zeigt.

Für die Entnahme kann ein gewöhnlicher Holzspatel oder ein Watteträger benutzt werden.

An der Universitätsfrauenklinik in Homburg werden Watteträger verwendet, da sie am besten nur die oberflächlichen Zellagen erfassen und keine Epithellaesionen setzen. Das nach WIED aus dem hinteren seitlichen Scheidengewölbe erfaßte Sekret wird sofort auf einen Objektträger ausgestrichen und fixiert. Die sofortige Fixation ist wichtig, da bei Sekretaustrocknung Zellveränderungen entstehen, die zu falschen Interpretationen führen können.

Die Fixation und Färbung erfolgt nach der Färbevorschrift von PAPANICOLAOU, herausgegeben von der Ciba-A.G. und modifiziert nach LIMBURG (1952). Sie wird hier wiedergegeben:

1. Fixation der Ausstriche in 95%igem Alkohol + Äther im Verhältnis 1:1,
2. Spülen in 80%igem Alkohol,
3. Färben in Harris-Haematoxylin (2-5min),
4. Spülen im Brunnenwasser,
5. Färben in Orange-G "Pa" (1-3min),
6. Spülen in 80%igem Alkohol,

7. Polychrome stain "Pa" (EA 50) (2-5min),

8. Spülen in 80%igem Alkohol,

9. Spülen in Alkohol absol. + Xylol im Verhältnis 1:1 (5-15min),

10. Spülen in Xylol,

11. Eindecken in Canadabalsam (Zaedax).

Zur Untersuchung gelangten 339 Abstrichpräparate von 168 Frauen. Bei 24 schwangeren Frauen (Gruppe A; fortlaufend kontrollierte Schwangere) wurden 195 Abstriche in 4 wöchentlichen, bzw. ab 28. Woche in einigen Fällen in 2 wöchentlichen Abständen bei gleichzeitiger Morgenurinuntersuchung vorgenommen. Demgegenüber stand eine Gruppe von 144 schwangeren Frauen (Gruppe B; Einzeluntersuchungen) in den verschiedensten Schwangerschaftsmonaten.

Die 195 Abstriche der Gruppe A (fortlaufend kontrollierte Schwangere) wurden auf 154 Abstriche reduziert und damit nur 1 Abstrich pro Monat berücksichtigt. Die Kürzung war bei der später noch darzustellenden Konstanz der Abstrichergebnisse nicht schwierig.

Von der Gruppe B (Einzelabstriche) wurden so viele Abstriche ausgewertet, daß für jeden Schwangerschaftsmonat 18 Abstriche zur Auswertung gelangten.

Die Beurteilung sämtlicher Vaginalabstriche erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Wievielte Schwangerschaftswoche,
2. Eigenschaften der gefundenen Zellen bezüglich Größe, Form, Farbe, Lagerung und Aussehen der Zellgrenzen,
3. Größe des Zellkernes,
4. Vorkommen von Döderlein-Stäbchen,
5. Vorkommen von Leukozyten.

Darstellung der HCG-Ergebnisse

1. Die gefundenen HCG-Ausscheidungswerte der fortlaufend kontrollierten Schwangerengruppe A werden zunächst je Schwangerschaftswoche zusammengestellt und der Mittelwert je Woche errechnet. Danach werden die Mittelwerte von je 4 Wochen addiert und durch die Wochenzahl dividiert. Damit gelangt man zu einem monatlichen Mittelwert. In Abb. 6a und 6b erfolgt die graphische Darstellung der gefundenen HCG-Ausscheidungswerte in 1000 IE/l.

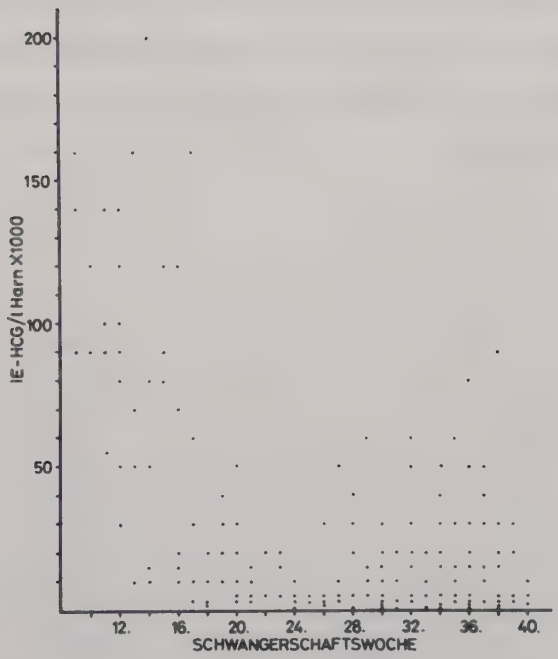

Abb. 6a: Graphische Darstellung der HCG-Ausscheidungseinzelwerte in 1000 IE/l der fortlaufend kontrollierten Schwangerengruppe A im Verlauf der Schwangerschaft.

Die Messungen beginnen mit der 9. Schwangerschaftswoche (ab 3. Schwangerschaftsmonat). Hier zeigt sich ein hoher HCG-Ausscheidungswert, der etwa im Mittel 100.000 IE/l entspricht. Darauf folgt ein rasches Absinken mit zum Teil nicht mehr meßbaren Tiefstwerten - also unter 1.000 IE/l liegend - und einem Mittelwert um 10.000 IE/l im 6. Schwangerschafts-

monat, danach ein vorübergehendes Ansteigen im 7. Schwangerschaftsmonat auf 20.000 IE/l im Mittel. Nach leichtem Abfall im 8. Monat auf 15.000 IE/l ein erneutes Ansteigen mit größerer Divergenz der einzelnen Werte, auf die ich später noch eingehen werde, und einem Mittelwert um 25.000 IE/l.

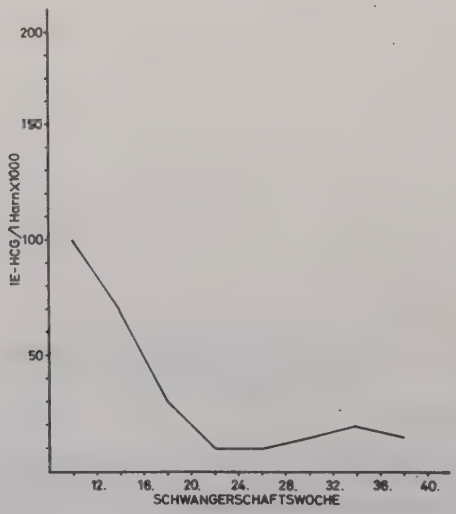

Abb. 6b: Graphische Darstellung der HCG-Ausscheidungsmittelwerte in 1.000 IE/l der fortlaufend kontrollierten Schwangerengruppe A im Verlaufe der Schwangerschaft.

2. Vergleichsweise zeigen die Abbildungen 7a und 7b die HCG-Ausscheidung der Gruppe B (einmalig untersuchte Pat. gruppe), wobei Abb. 7a die Einzelwerte dieser Patientinnen und Abb. 7b die monatlichen Mittelwerte, wie zuvor graphisch dargestellt, wiedergibt.

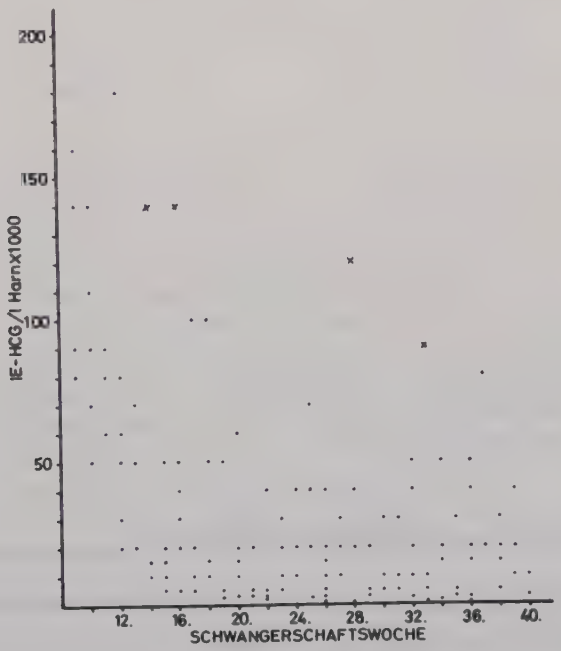

Abb. 7a: Graphische Darstellung der HCG-Ausscheidungseinzelwerte in 1.000 IE/l der einmalig untersuchten Gruppe B im Verlaufe der Schwangerschaft.

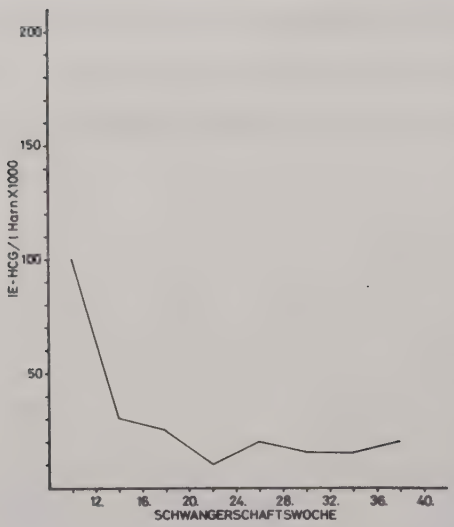

Abb. 7b: Graphische Darstellung der HCG-Ausscheidungsmittelwerte in 1000 IE/l der einmalig untersuchten Gruppe B im Verlaufe der Schwangerschaft.

Auch hier zeigt sich die signifikant hohe HCG-Ausscheidung im 3./4. Schwangerschaftsmonat mit niedrigstem Wert im 6. Monat und anschließendem geringen Anstieg.

3. Während die fortlaufend kontrollierte Schwangerengruppe A mit der einmalig untersuchten Gruppe B in den Ergebnissen ihrer HCG-Ausscheidungshöhe recht gut übereinstimmt, stellt die Kurve der schwangeren Patientinnen, die einen drohenden Abort hatten, bzw. bei denen ein Abort tatsächlich eintrat, in allen Monaten eindrucksvoll niederere Werte dar.

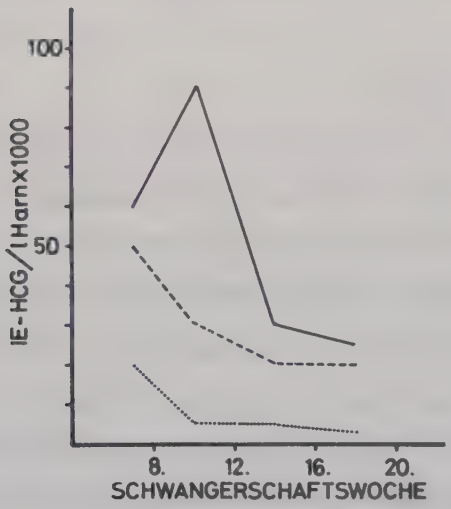

Abb. 8: Graphische Darstellung der HCG-Ausscheidungsergebnisse in IE der abortgefährdeten Gruppe im Verlaufe der Schwangerschaft

_____ normale Gravidität,

---------- drohender Abort mit lebensfähigem Kind,

..... tatsächlicher Abort.

In Tabelle 3 werden die HCG-Ausscheidungsergebnisse, gemessen in 1.000 IE HCG/l bei Abortus imminens-Patientinnen, bei Abort-Patientinnen und bei Patientinnen mit ungestörter Schwangerschaft gegenübergestellt.

Wochen	Abortus imminens	Abort	ungest. Grav.
6.-8.	50	20	110
9.-12.	30	5	70
13.-16.	20	5	50
17.-20.	20	4	40

Tab. 3: HCG-Ausscheidungsmittelwerte in 1.000 IE/l bis zur 20. Schwangerschaftswoche bei Ab. imminens, Abort und bei ungestörter Schwangerschaft.

Es zeigen sich die Durchschnittswerte derjenigen Patientinnen, die tatsächlich einen Abort innerhalb von 14 Tagen nach der HCG-Bestimmung durchmachten, nochmals niedriger als die der Ab. imminens-Patientinnen.

In der Abortgruppe finden sich 2 Ausnahmen, die hier gesondert aufgezählt werden sollen, um die sonst gefundenen Ergebnisse nicht zu verwischen. Bei beiden Patientinnen mußte 2 Tage nach Ansetzen eines Pregnosticon-testes, der bei Patientin K. in der 20. Schwangerschaftswoche

eine HCG-Ausscheidung von 100.000 IE und bei Patientin Sch. in der 13. Schwangerschaftswoche eine HCG-Ausscheidung von 150.000 IE ergab, eine Abortcurettage wegen starker genitaler Blutung durchgeführt werden. Leider fehlte bei der Ab.imminens- und Abortgruppe die Vaginalzytologie in den meisten Fällen, so daß nur 4 Abstriche dieser Gruppe zur Auswertung kamen. Sie zeigten ohne Ausnahme einen Östrogen-Typ.

4. Wie oben angedeutet, steigt der HCG-Mittelwert der fortlaufend kontrollierten Schwangerengruppe A in den letzten Schwangerschaftsmonaten insgesamt etwas an, wobei die Einzelwerte nach oben und unten stark differieren. Bei Durchsicht der fortlaufend gemessenen HCG-Ausscheidungswerte stimmen einige Verlaufskurven in geradezu charakteristischer Weise miteinander überein, so daß der Versuch einer Einteilung in 4 Typen gemacht wurde:

Typ I: Hier finden sich niedere HCG-Ausscheidungswerte im gesamten Verlauf. Ab 13. Schwangerschaftswoche liegt die HCG-Ausscheidung unter 30.000 IE/l, in späteren Monaten unter 15.000 IE/l, wobei sie bis unter 1.000 IE/l absinken kann. Ein kleiner Peak findet sich in der 33.-36. Woche. Trotz der konstant niederen HCG-Ausscheidung findet sich klinisch niemals ein Anhalt für ein Abortus-imminens-Geschehen.

Typ II: Hier ist der Pregnosticon-test immer positiv, d.h. die Ausscheidung liegt immer über 1.000 IE/l. In der 9.-13. Woche findet sich ein hoher Ausscheidungsgipfel, sowie ein kleiner Peak in der 25.-28. Woche. Danach sinkt die HCG-Ausscheidung etwas ab, um in der 37.-40. Woche nochmals anzusteigen.

Typ III: In der 9.-13. Woche zeigt sich eine hohe HCG-Ausscheidung, dann Abfall und erst ab der 36. Schwangerschaftswoche wieder langsamer aber erheblicher Anstieg bis zum Schwangerschaftsende.

Typ IV: Hohe HCG-Ausscheidung im 3./4. Schwangerschaftsmonat, dann uncharakteristische, schwankende Werte. Abb. 9 stellt 3 charakteristische Kurvenverläufe der HCG-Ausscheidung während der Schwangerschaft dar.

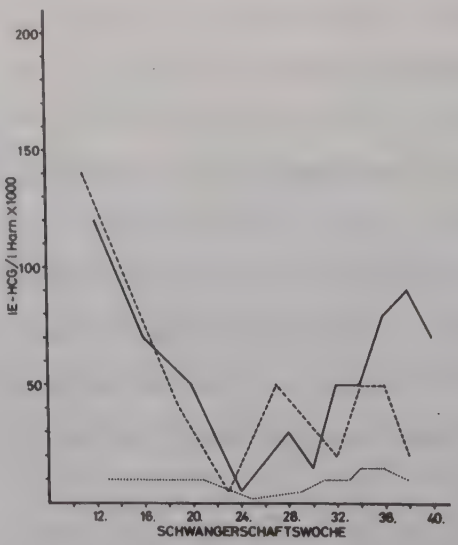

Abb. 9: Charakteristische Kurvenverläufe der HCG-Ausscheidung während der Schwangerschaft.
..... = Typ I,
--------- = Typ II,
_____ = Typ III.

Wochen	Typ I				
13.-16.	10	15	15	30	20
17.-20.	10	10	10	10	3
21.-24.	10	0	3	0	-
25.-28.	2	0	2	2	5
29.-32.	10	0	3	5	15
33.-36.	15	0	30	5	10
37.-40.	10	2	3	5	5
41.-42.	-	1	1	5	-

Tab. 4: HCG-Ausscheidungswerte in 1.000 IE/l im Verlaufe der Schwangerschaft.

Wochen	Typ II				
9.-12.	100	140	--	100	140
13.-16.	120	160	70	10	90
17.-20.	20	40	20	5	40
21.-24.	20	5	10	10	5
25.-28.	10	10	20	30	50
29.-32.	15	5	10	20	20
33.-36.	10	20	20	30	50
37.-40.	30	30	20	5	20
41.-42.	-	5	-	-	-

Tab. 5: HCG-Ausscheidungswerte in 1.000 IE/l im Verlaufe der Schwangerschaft.

Wochen	Typ III				
9.-12.	120	90	180	80	50
13.-16.	70	70	160	10	15
17.-20.	50	3	10	2	3
21.-24.	5	20	15	5	10
25.-28.	30	5	60	5	5
29.-32.	30	10	60	10	3
37.-40.	90	30	100	40	40
41.-42.					

Tab. 6: HCG-Ausscheidungswerte in 1.000 IE/l im Verlaufe der Schwangerschaft.

Wochen	Typ IV								
9.-12.	80	140	-	160	60	90	90	140	90
13.-16.	50	80	200	50	50	160	80	120	15
17.-20.	10	20	20	10	30	10	20	30	30
21.-24.	15	15	15	2	5	5	5	10	3
25.-28.	10	10	50	5	5	5	3	2	40
29.-32.	0	10	40	10	3	15	5	5	10
33.-36.	0	-	30	5	2	15	2	2	-
37.-40.		5	15	20	2	15	0	5	-

Tab. 7: HCG-Ausscheidungswerte in 1.000 IE/l im Verlaufe der Schwangerschaft.

Betrachten wir nun die in obigen Tabellen 4-7 aufgeschlüsselten 25 Patientinnen unter Berücksichtigung der klinischen Erscheinungen, so finden sich folgende Krankheitsbilder:

2 mal Praeeklampsie

davon 1 mal Sektio wegen Alteration der kindlichen HT,

1 mal essentielle Hypertonie mit vorzeitigem Blasensprung in der 35. Woche,

1 mal vorzeitige Plazentalösung,

1 mal drohende Frühgeburt,

2 mal Rh-Situation, allerdings ohne AK bei Rh+Kind.

Die klinischen Komplikationen waren wie folgt auf die 4 Typen verteilt:

Typ I: 1 mal drohende Frühgeburt

Typ II: 1 mal Rh-Situation ohne AK und gleichzeitig hohem Toxoplasmose-Titer

Typ III: 2 mal Praeeklampsie

1 mal Rh-Situation ohne AK

1 mal essentielle Hypertonie mit vorzeitigem Blasensprung.

In Typ III finden sich also bei 4 von 5 Patientinnen Schwangerschaftskomplikationen. Ob dies bei der geringen Patientenzahl ein Zufallsbefund darstellt oder charakteristisch ist, wird später diskutiert.

5. Durch Zufall wurde bei 4 HCG-Einzelbestimmungen Urin von späteren Zwillingsmüttern untersucht; dabei fand sich die HCG-Höhe jedes Mal weit über dem Durchschnitt liegend (vgl. Abb. 7a, die mit x bezeichneten Einzelwerte).

15. Woche	140.000 IE HCG
16. Woche	400.000 IE HCG
28. Woche	120.000 IE HCG
33. Woche	90.000 IE HCG

6. Auch das Geschlecht des Kindes wurde ermittelt und die 4 Typen der HCG-Ausscheidung unter diesem Gesichtspunkt betrachtet. Dabei fanden sich unter dem

Typ I	der Mutter	4 Knaben und 1 Mädchen
Typ II	" "	5 Knaben und keine Mädchen
Typ III	" "	2 Knaben und 3 Mädchen
Typ IV	" "	4 Knaben und 6 Mädchen

Darstellung der zytologischen Ergebnisse

Von verschiedenen Autoren wie PAPANICOLAOU (1925), KOLLER und ARTNER (1953), WIED (1954), PUNDEL (1959) sowie STOLL (1968) wurde eine Gruppierung der in der Schwangerschaft gefundenen Vaginalabstrichbilder vorgenommen. Hierbei fanden sich 2 Zellbilder, nämlich der Navikulartyp und der Zytolysetyp, als geradezu typisch für die Schwangerschaft.

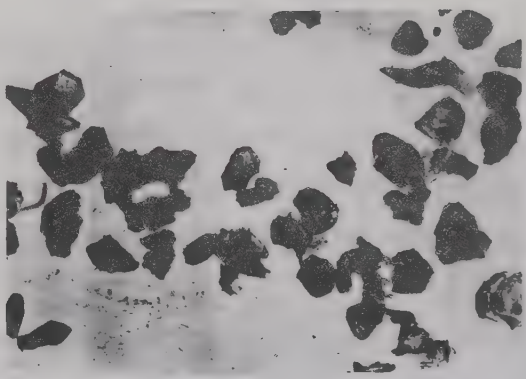

Abb. 10: Navikulartyp

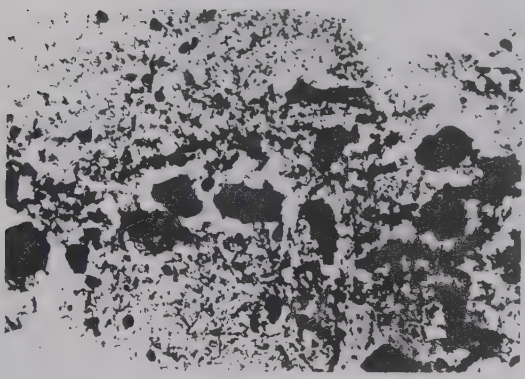

Abb. 11: Zytolysetyp

Wie oben bereits berichtet, enthält der Navikulartyp vor allem kleine Intermediärzellen. Sie besitzen häufig eine kahnartige Form, weshalb sie auch von Papanicolaou als Navikularzellen bezeichnet wurden. Wegen des Glykogenreichtums der Zellen ist das Zytoplasma an die Randpartien gedrängt (PUNDEL und v. MEENSEL 1951); dadurch erscheinen die Ränder oft etwas verdickt. Die Zellmembran ist deutlich erkennbar, der Zellrand manchmal aufgefaltet, der Kern bläschenförmig.

Beim Zytolysetyp ist die Einwirkung der Döderlein Keime aufgrund des hohen Glykogengehaltes der Intermediärzellen derart stark, daß das Zytoplasma weitgehend aufgelöst wird und meist nur noch bläschenförmige Kerne und Zytoplasmatrümmer zu erkennen sind.

Neben diesen beiden typischen Bildern gibt es noch 2 weitere, die immer wieder in geringerem Maße vorkommen.

Entzündliche Veränderungen im Vaginalbereich, hervorgerufen durch eine reichliche Mischflora, Soor oder Trichomonaden, können zu Abstrichbildern führen, die von Leukozyten übersät sind und als "entzündlicher Typ" bezeichnet werden.

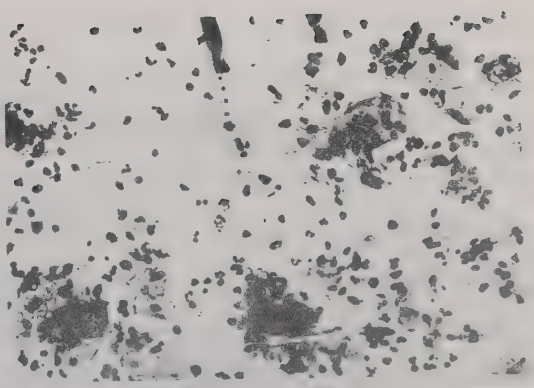

Abb. 12: "Entzündlicher Typ"

In einem geringeren Teil der Abstriche finden sich mehr oder weniger deutliche östrogene Bilder, die daher als "östrogener Typ bezeichnet werden und von KOLLER und ARTNER (1953) in einen "Praekornifikationstyp" und in einen "Kornifikationstyp" oder von WIED (1954) in einen Typ mit "östrogener Proliferation" und "deutlich östrogener Proliferation" unterteilt werden.

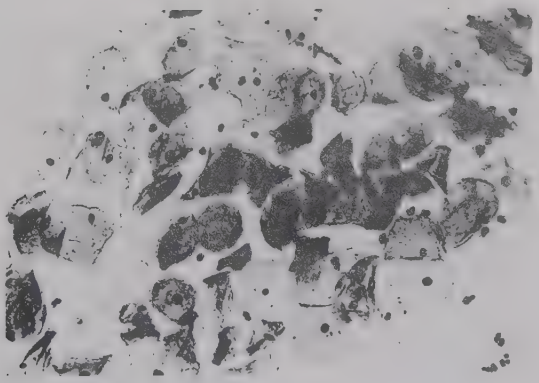

Abb. 13: "Östrogener Typ"

Bei der Beurteilung der vorliegenden Abstrichbilder nehmen wir die von PAPANICOLAOU, WIED et aliter beschriebene Einteilung vor, wobei wir nicht zwischen Praekornifikationstyp und Kornifikationstyp unterscheiden. Da Entzündungs- und Zytolysetyp kaum etwas über östrogene Wirkungen aussagen, beide Typen aber zusätzlich östrogene Proliferation zeigen können, werden die Abstriche von uns auch nach ausschließlich hormonalen Gesichtspunkten eingeteilt.

Hierbei bleiben Entzündung oder Zytolyse unberücksichtigt. Die Einteilung erfolgt in

Navikulartyp

Navikulartyp mit östrogener Proliferation

Östrogener Typ.

Als Besonderheit der unter Navikulartyp mit östrogener Proliferation eingeteilten Abstriche finden sich vor allem in der 21.-32. Schwangerschaftswoche Bilder mit ausgebreiteten Intermediärzellen von zarter Anfärbbarkeit. Dazwischen liegen einzelne Superfizialzellen, so daß ein Bild wie in der Follikelphase entsteht.

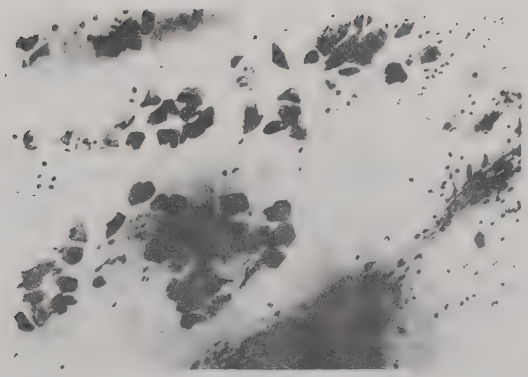

Abb. 14: Navikulartyp mit östrogener Proliferation in Schwangerschafts-Mitte

Die auf der nächsten Seite aufgeführte Tabelle 8 zeigt 154 Abstriche der Gruppe A (fortlaufend kontrollierte Schwangere). Sie werden nach der klassischen Methode und nach der oben aufgeführten hormonalen Einteilung gegliedert. Anschließend folgt zum Vergleich Tabelle 9, die die Abstriche der Gruppe B (Einzeluntersuchungen) zeigt, nach gleichen Gesichtspunkten eingeteilt.

Wochen	Abstriche	Nav. typ	Ö-typ	Zyt. typ	Entz. Typ	Nav. typ	Nav. +Ö	Ö-typ
9.-12.	18	11(60%)	3(17%)	3(17%)	1(6%)	10(56, 4%)	5(37%)	3(16, 6%)
13.-16.	18	11(60%)	3(16, 6%)	2(11, 2%)	2(11, 2%)	5(28%)	8(28%)	5(28%)
17.-20.	17	9(54%)	1(5%)	5(28, 5%)	2(11, 5%)	10(60%)	5(28, 5%)	2(11, 5%)
21.-24.	20	11(55%)	1(5%)	4(20%)	4(20%)	10(50%)	6(30%)	4(20%)
25.-28.	20	10(50%)	1(5%)	5(25%)	4(20%)	13(65%)	6(30%)	1(5%)
29.-32.	20	12(60%)	1(5%)	4(20%)	3(15%)	14(70%)	5(25%)	1(5%)
33.-36.	21	11(53%)	---	5(23, 5%)	5(23, 5%)	16(76, 5%)	5(23, 5%)	--
37.-40.	20	11(55%)	---	6(30%)	3(15%)	16(80%)	4(20%)	--

Tab. 8: Verteilung der Abstriche der Gruppe A (fortlaufend untersuchte Schwangere) nach Typ und Schwangerschaftsmonat.

Wochen	Abstriche	Nav. typ	Ö-typ	Zyt. typ	Entz. typ	Nav. typ	Nav. +Ö	Ö-typ
9.-12.	18	14(77, 8%)	2(11, 1%)	2(11, 1%)	---	4(22, 2%)	12(66, 7%)	2(11, 1%)
13.-16.	18	12(66, 7%)	2(11, 1%)	3(16, 6%)	1(5, 5%)	6(33, 3%)	6(33, 3%)	6(33, 3%)
17.-20.	18	10(55, 6%)	2(11, 1%)	4(22, 2%)	2(11, 1%)	10(55, 6%)	6(33, 3%)	2(11, 1%)
21.-24.	18	10(55, 6%)	---	6(33, 3%)	2(11, 1%)	14(77, 8%)	4(22, 2%)	---
25.-28.	18	12(66, 7%)	2(11, 1%)	2(11, 1%)	2(11, 1%)	14(77, 8%)	2(11, 1%)	2(11, 1%)
29.-32.	18	8(44, 5%)	---	6(33, 3%)	4(22, 2%)	14(77, 8%)	2(11, 1%)	2(11, 1%)
33.-36.	18	10(55, 6%)	---	4(22, 2%)	4(22, 2%)	16(88, 9%)	2(11, 1%)	---
37.-40.	18	10(55, 6%)	---	6(33, 3%)	2(11, 1%)	15(83, 4%)	3(16, 7%)	---

Tab. 9: Verteilung der Abstriche der Gruppe B (Einzeluntersuchungen) nach Typ und Schwangerschaftsmonat.

Beim Vergleich der Gruppe A mit der Gruppe B in Bezug auf ihre zytologischen Ergebnisse finden sich 2 charakteristische Merkmale:

1. das Überwiegen der Navikularzellen in jedem Monat
2. die eindeutig stärkere östrogene Proliferation in der ersten Schwangerschaftshälfte.

Insgesamt finden sich sämtliche Abstrichtypen wie folgt prozentual verteilt:

Typ	Gruppe A (fortlaufend kontroll. Pat.)	Gruppe B (einmalig kontroll. Pat.)
Nav. typ	55, 8%	59, 7%
Ö. typ	6, 5%	5, 5%
Zyt. typ	22, 1%	23, 0%
Entz. typ	15, 6%	11, 8%

Eine Aufteilung derselben Abstriche, wiederum in Gruppe A und B getrennt, in Nav. typ, Navtyp + Östrog. Proliferation und in Ö-typ erfolgt nun:

Typ	Gruppe A (fortlaufend kontroll. Pat.)	Gruppe B (einmalig kontroll. Pat.
Nav. typ	61%	70%
Nav. typ + Ö	28, 5%	25%
Ö-typ	10, 5%	5%

Nachdem die wechselnde Höhe der HCG-Ausscheidung im Schwangerschaftsverlauf der Gruppe A (fortlaufend kontrollierte Pat.) bekannt ist, interessiert uns nun das Verhalten der Vaginalzytologie.

Interessanterweise finden sich als konstante Zelltypen nur der Navikulartyp und der Zytolysetyp. Ein häufiger Wechsel zeigt der Navikulartyp mit dem Östrogentyp. Von den zahlreichen der Gruppe A im Verlaufe der Schwangerschaft entnommenen Abstriche bleiben sechs konstant - also kein Typenwechsel -:

3 mal der Navikulartyp

3 mal der Zytolysetyp

5 wechseln mehrmals zwischen Navikular- und Östrogentyp

3 " " " Navikular- und Zytolysetyp

2 " " " Navikular- und Entzündungstyp

1 wechselt mehrmals zwischen Zytolyse- und Entzündungstyp

und 7 Abstriche wechseln zwischen allen 4 Gruppen.

Unter Berücksichtigung des kindlichen Geschlechts können wir bei den 3 konstanten Navikulartypen später nur Mädchen, dagegen bei den konstanten Zytolysebildern 2 Mädchen und 1 Knaben ausfindig machen.

Zuletzt stellt sich uns die Frage, ob ein Zusammenhang und falls ja, welcher Zusammenhang zwischen der Höhe der HCG-Ausscheidung

und der Vaginalzytologie besteht. Wir haben deshalb eine große Tabelle angelegt, in der wir auf der Ordinate die HCG-Ausscheidungshöhe in je 1000 IE/l angeben und gleichzeitig die hierzu gefundenen Abstrichtypen in Schwangerschaftsmonate aufgeteilt, auf der Abszisse eintrugen.

Des besseren Überblickes wegen wurde auf eine Gesamtwiedergabe verzichtet und nur die Ergebnisse in der 25.-28. Woche, sowie in der 29.-32. Woche in Tab. 10 dargestellt.

HCG-Ausscheidung in je 1.000 IE	25. - 28. Woche				29. - 32. Woche			
	Nav.	Ö.	Zyt.	Entz.	Nav.	Ö.	Zyt.	Entz.
unter 1				/			/	//
etwa 2	//						/	
etwa 3	/	/				/		
etwa 5	//		///	/	////			
etwa 10	//				//		/	
etwa 15	/				///			/
etwa 20	/				///		/	
etwa 30	/			/				
etwa 40			/					
etwa 50			/				/	
etwa 60				/				

Tab. 10: Vergleich der HCG-Ausscheidung in je 1.000 IE/l und der Vaginalzytologie in der 25.-28. und in der 29.-32. Schwangerschaftswoche.

Eindeutig läßt sich daraus erkennen, daß das Vorkommen des Navikular-, Zytolyse- und Entzündungstyps bei jeder HCG-Ausscheidungshöhe möglich ist. Über den Östrogentyp läßt sich aufgrund seines jeweils einmaligen Vorkommens nichts aussagen.

Da in unseren früheren Ausführungen auf eine gewisse zytologische Typenkonstanz im Verlaufe der Schwangerschaft hingewiesen wurde, wird nun in Tab. 11 die fortlaufende HCG-Ausscheidungshöhe in je 1.000 IE/l mit den gleichzeitig entnommenen Vaginalabstrichen verglichen.

Woche	Pat. A	Pat. B	Pat. F	Pat. L	Pat. Sch
9.-12.	---	Östr	Nav	Östr	Nav
	---	100	120	90	50
13.-16.	Nav	Entz	Nav	Östr	Nav
	10	10	70	70	15
17.-20.	Nav	Nav	Nav	Zyt	Nav
	10	5	50	3	3
21.-24.	Nav	Nav	Nav	Nav	Nav
	10	10	5	20	10
25.-28.	Nav	Nav	Entz	Entz	Nav
	2	30	30	5	5
29.-32.	Nav:5	Nav	Nav	Nav	Nav
	Zyt:10	20	30	10	10
33.-36.	Nav:10	Ent	Nav	Nav	Nav
	Nav:15	30	60	20	10
37.-40.	Zyt	Entz	Nav	Nav	Nav
	10	5	90	30	40

Tab. 11: Vergleich der HCG-Ausscheidungshöhe in 1.000 IE/l mit der Vaginalzytologie bei einigen Patientinnen der Gruppe A im Verlaufe der Schwangerschaft.

Hier zeigen sich nun deutlich die stark wechselnden HCG-Ausscheidungswerte bei manchmal gleichbleibendem und manchmal ebenfalls sich änderndem Abstrichbild. Direkte Rückschlüsse aus der Bestimmung des einen lassen sich für den anderen sicher nicht herleiten. Auch eine stärkere Berücksichtigung der hormonalen Situation (östrogene Proliferation) verschiedener Abstrichbilder läßt keinen Zusammenhang finden. Aussagen über den Zustand der Schwangerschaft lassen sich nur durch Verlaufskontrollen, sowohl der HCG-Ausscheidung als auch der Vaginalzytologie machen. Einen zusammenfassenden Überblick über die HCG-Ausscheidung und die dazugehörigen Abstrichtypen findet sich abschließend in Abb. 15. Trotz der stark fallenden HCG-Ausscheidungshöhe zwischen der 12. und 20. Schwangerschaftswoche bleibt die prozentuale Verteilung der Typen relativ konstant. Die Abstriche sind in II nach WIED et aliter sortiert, in III dagegen nach Stärke des östrogenen Einflusses ohne Berücksichtigung von Entzündung und Zytolyse.

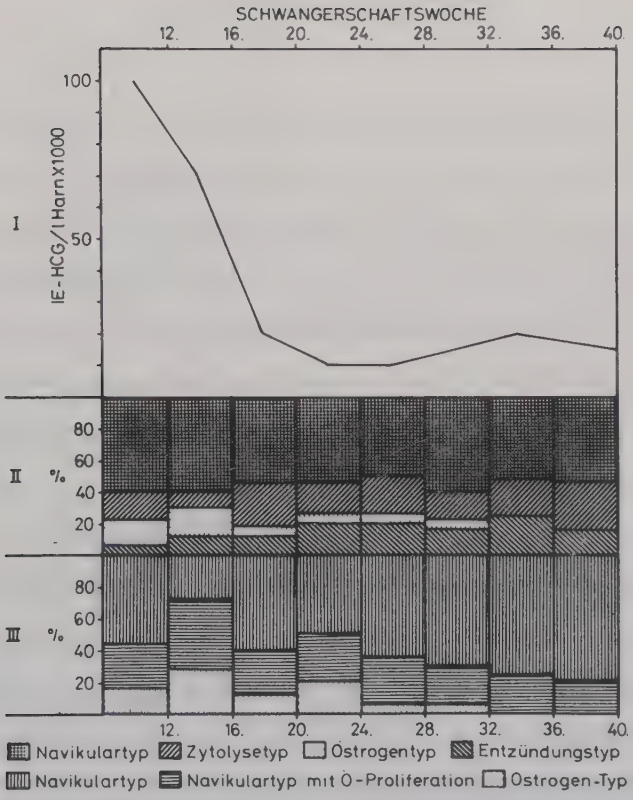

Abb. 15: Vergleichende Darstellung der HCG-Ausscheidung in 1000 IE/l der Gruppe A (fortlaufend kontrollierte Schwangere) und der dazugehörigen Abstrichtypen, prozentual verteilt im Verlaufe der Schwangerschaft

I = HCG-Ausscheidung im Verlaufe der Schwangerschaft

II = Einteilung der Abstrichtypen in Nav.-, Zytolyse-, Ö- und Entzündungstyp

III = Einteilung der Abstrichtypen in Nav. typ, Nav. typ mit Ö-Proliferation und Ö-typ.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die ersten quantitativen Untersuchungen der HCG-Ausscheidung mit biologischen Methoden haben ASCHHEIM und ZONDEK bereits 1927 im Urin und Serum und PHILIPP 1929 und 1930 in der Plazenta durchgeführt. Weitere Verlaufsuntersuchungen stammen von BROWNE und VENNING (1936), ANSELMINO und HOFFMANN (1937), sowie WILSON, ALBERT und RANDALL (1949). Sie alle finden ein Maximum der HCG-Ausscheidung in den ersten Schwangerschaftswochen, nach BLOBEL (1966) nämlich zwischen dem 30. - 60. Tag nach Befruchtung, nach HELBING (1965) zwischen dem 45. - 70. Tag post menstruationem und nach LAURITZEN (1966) zwischen dem 50. - 80. Tag post menstruationem. Nach steilem Abfall bleibt die HCG-Ausscheidung mit biologischen Methoden bis zum Ende der Gravidität etwa auf gleicher Höhe stehen (s. Abb. 16), während sie mit immunologischen Kontrollen einen leichten Anstieg zeigt (BRODY und CARLSTRÖM 1965).

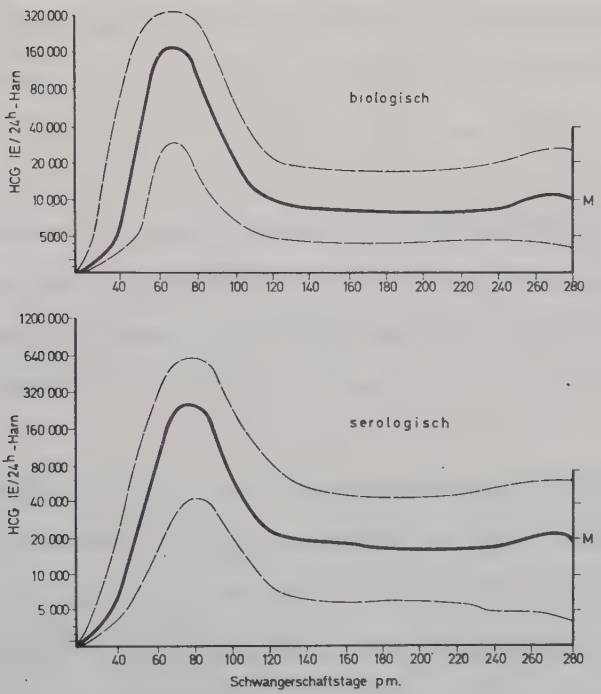

Abb. 16: HCG-Ausscheidung während der normalen Schwangerschaft: Vergleich zwischen den biologisch und serologisch (immunologisch) ermittelten Werten (nach LAURITZEN 1966 aus STAEMMLER: Fibel der gynäkologischen Endokrinologie(1968)

SPADONI (1966) und andere stellen im ersten Schwangerschaftsdrittel im 24std-Urin durch immunologische Methoden (Gravindex-Test) eine HCG-Ausscheidung zwischen 5.000 IE/l und 150.000 IE/l fest, wobei die meisten Werte zwischen 20.000 IE/l und 100.000 IE/l liegen. Während des zweiten Schwangerschaftsdrittels beträgt sie zwischen 4.000-60.000 IE/l und im letzten Drittel zwischen 2.000-30.000 IE/l. LAJOS und

aliter finden 1953 in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten mittels eigener Methode Werte von 20.000-30.000 IE im Harn oder Serum, ab dem 4. Monat Werte um 10.000 IE und im 6.-7. Monat wiederum einen mäßigen Anstieg.

In den letzten beiden Monaten fällt der HCG-Spiegel bei normalen Schwangerschaften wieder ab, während er bei Spättoxikosen wieder ansteigt. Dieser HCG-Ausscheidungsverlauf stimmt überraschend gut mit den von uns gefundenen Werten der Gruppe A, Typ II und Typ III, überein (s. S. 28).

Der hohe Ausscheidungsgipfel wird nicht nur im Urin und im Serum gefunden, sondern auch in der Plazenta, wie Untersuchungen von DICZFALUSY 1953 zeigten (s. Abb. 17).

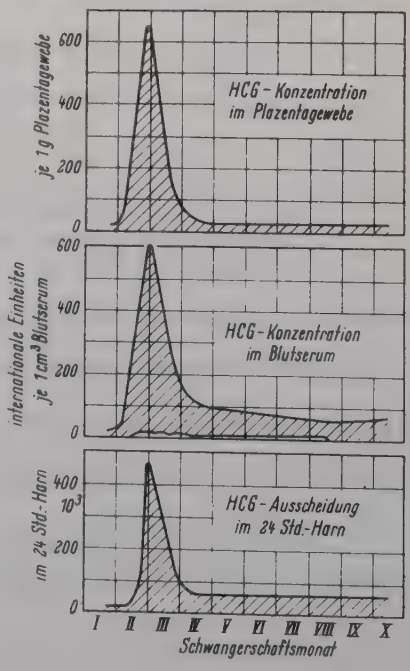

Abb. 17:
Konzentration des HCG im Blutserum und in der Plazenta und dessen Ausscheidung im Harn (aus SEMM: Fermente, Hormone, Vitamine in der Geburtshilfe in DÖDERLEIN-SCHWALM: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe Bd IV 1965).

Die mit immunologischen Methoden ermittelte HCG-Höhe im Serum liegt allerdings allgemein um einen Faktor von 10-20 (APOSTOLAKIS 1965) höher als die mit biologischen Methoden gefundene, wie Untersuchungen von WIDE (1962) und WIDE und GEMZELL (1960) ergeben. Möglicherweise wird ein Teil des HCGs in biologisch inaktiver Form ausgeschieden und entzieht sich dann dem biologischen Nachweis. Aber auch eine Kreuzimmunität mit anderen unspezifischen Stoffen von Glukoproteidcharakter wäre wahrscheinlich, wodurch immunologisch ein höherer Wert als der tatsächliche erscheint.

Der Anstieg der HCG-Ausscheidung zu Ende der Gravidität bei Schwangerschaftsgestosen (vgl. Gruppe A, Typ III) wird außer von LAJOS(1953), der Werte zwischen 50.000-200.000 IE feststellte, auch von LAX (1956), SMITH (1948) und VENNING (1958) erkannt. LORAINE und MATTHEW untersuchten 1950 den HCG-Gehalt pro g Placentagewebe und fanden bei Praeeklampsien signifikant höhere Werte als bei Kontrollgruppen.

Über die Bedeutung des HCG-Anstieges bei Toxikosen ist schon viel gerätselt worden und noch keine sichere Erklärung gefunden. Wie aber schon früher ausgeführt, hat das HCG sicher etwas mit der Sexualsteroidsynthese zu tun. Im Gegensatz zum HCG-Spiegel fällt nämlich die Östrogen- und Pregnandiolausscheidung (BREITNER, 1955, ERB und HAUER 1962) und die Produktion beider sinkt ab. Möglicherweise

stellt das HCG das gegenregulatorische Prinzip dar, das durch erhöhte eigene Produktion versucht, den fallenden Östrogenspiegel aufzufangen und die gestörte Östrogenproduktion anzuregen. Oder die Erhöhung kommt durch eine verminderte Utilisation und Störung im Abbau zustande. Ob die gestörte Steroidsynthese nun Ursache oder Folge der Toxikose ist, bleibt dahingestellt.

Wie verhält sich nun die Vaginalzytologie bei fallendem Östrogenspiegel und zunehmender HCG-Produktion in den letzten Schwangerschaftswochen? Bei den 3 Toxikosefällen, die in der Gruppe A, Typ III (fortlaufend kontrollierte Pat. gruppe mit zunehmender HCG-Ausscheidung gegen Schwangerschaftsende)früher erwähnt wurden, finden sich in allen Abstrichen ab der 33./34. Woche nur noch Navikularzellen mit und ohne Zytolyse. Während sich in den vorausgegangenen Abstrichen derselben Patientinnen immer wieder östrogene Proliferation zeigte, verschwindet diese nun vollständig.

Selbstverständlich ist das von uns beobachtete Krankengut zu klein, um daraus Rückschlüsse ziehen zu können. BREYVOGEL und GRAUDENZ (1961) aber kontrollierten 50 Spättoxikosen, bei denen sie zytologisch ebenfalls eine Verschie bung zum Navikulartyp auf Kosten des östrogenen Typs bei gleichzeitigem Anstieg des HCGs und Absinken der Östrogenwerte im Serum und Harn beobachteten. Dagegen geben WIED, ARTNER und KOLLER (1953) gleich hohe Werte an.

Diese Beobachtung steht eigentlich im Gegensatz zu den meist östrogene bis deutlich östrogene Proliferation zeigenden Abstriche in den ersten Schwangerschaftsmonaten, wo sich ja eine besonders hohe HCG-Produktion und -Ausscheidung zeigt. Wie Tab. 8 zeigt, finden sich in der 9.-13. Schwangerschaftswoche von 18 Bildern 8, und in der 13.-16. Schwangerschaftswoche ebenfalls von 18 Bildern sogar 13 mit östrogener Proliferation bei einem HCG- Durchschnittswert, der zwischen 50.000 und 100.000 IE/l Harn liegt.

Aufgrund dieser widersprechenden Befunde stellt sich die Frage, ob es eigentlich verschiedene HCG-Komponenten oder Gonadotropine gibt, die in der Schwangerschaft wirksam sind. Verfechter dieser Theorie sind LAJOS et aliter (1953), die an eine zumindest teilweise erhaltene Aktivität der Adenohypophyse während bestimmter Schwangerschaftsstadien glauben und G. HASENBEIN (1952), der den Nachweis der hypophysären und des Plazentagonadotropins mit dem Regenwurmtest führte. SCHNEIDER und FRAHM (1956) sowie RAACKE und Mitarbeiter können 1954 durch papierelektrophoretische Spaltungsversuche und Morris (1955) durch physikalische Untersuchungen einen Komplex an Choriongonadotropinen aufzeigen.

Andererseits wäre es auch möglich, daß das HCG als Ausdruck der Vitalität des Trophoblasten und die Östrogene als Zeichen für das

Wohlergehen des Foeten zu deuten sind, wobei hoher HCG-Spiegel und hohe Östrogenwerte sehr wohl in Einklang stehen. Bekanntlich haben die Frühgestosen keine nachteiligen Einwirkungen auf das Gedeihen des Embryos. Spättoxikosen dagegen bedrohen das Leben des Kindes durch Einschränkung der ernährenden Austauschfläche. Der Foetus reagiert darauf durch eine geringere Bereitstellung hoher Östrogenvorstufen, so daß die Plazenta nun ihrerseits weniger Östrogene aufbauen kann. Die Folge wird nun eine erhöhte HCG-Produktion sein, die ja ihrerseits die Östrogenproduktion anregen soll (vgl. Abb. 18).

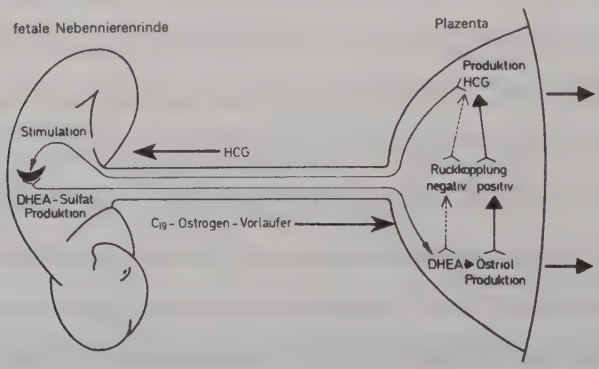

Abb. 18: Hormonbildung der fetoplazentaren Einheit und ihre Regulation nach LAURITZEN: Das Choriongonadotropin (1966)

Dies wäre eine Erklärung, die durch Untersuchungen von LAURITZEN (1966) unterstützt werden kann, um diese widersprüchlichen Resultate in Einklang zu bringen.

Bei Frühgestosen finden FAIRWEATHER und LORAINE (1962) mit biologischen Methoden eine Erniedrigung der HCG-Ausscheidung, während SCHOENECK (1942) geradezu über dem Durchschnitt liegende Werte feststellt. Bei 2 schweren Hyperemesisfällen unserer Gruppe A steigt die HCG-Ausscheidung im ersten Schwangerschaftsdrittel nicht über 15.000 IE/l Harn an; dagegen hat eine Patientin, bei der nur eine mittelschwere Hyperemesis besteht, eine HCG-Ausscheidung von 90.000 IE/l in der 9.-12. Schwangerschaftswoche und von 70.000 IE/l in der 13.-16. Woche bei deutlich östrogener Proliferation im Vaginalausstrich.

Eine HCG-Ausscheidung bei Zwillingsschwangerschaften an der oberen Grenze der Norm oder darüber ist leicht verständlich und von J.P. KELLER (1967) beschrieben worden. Interessanterweise findet sich bei diesen ein höherer Prozentsatz an Frühgestosen als bei der Einlingsschwangerschaft. Auch wir fanden zufällig 4 Zwillingsschwangerschaften, die alle eine relativ hohe HCG-Ausscheidung hatten, wie früher gezeigt.

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigten sich auch mit der HCG-Ausscheidung bei Abortus imminens-Fällen. Verlaufsbestimmungen des HCG scheinen tatsächlich wertvolle Hinweise für die Abortprognose zu geben. Ein Absinken der HCG-Ausscheidung ist immer als ungünstiges Zeichen zu werten. NYIRI und LAMPÉ (1958) unterscheiden bei

Ab. imminens-Blutungen 3 HCG-Ausscheidungszonen:

1. Eine Abortzone: Ausscheidung beträgt unter 20.000 IE/l.
2. Eine Übergangszone: Ausscheidung zwischen 20.000 - 30.000 IE/l.
3. Eine Konservierungszone: Ausscheidung über 30.000 IE/l.

BONILLA und SALVATIERRA (1957) stimmen dieser Ansicht aufgrund ähnlicher Ergebnisse zu. Auch BEDOYA und MARTOS (1955) sowie ZONDEK und GOLDBERG (1957) lassen der HCG-Produktion eine gewisse Bedeutung zukommen. Sie alle beobachteten in den Fällen, bei denen es zur Fehlgeburt gekommen ist, ein vorheriges Absinken des HCG-Spiegels, wie wir es auch sehen konnten. Ab nun dieses Absinken die Folge einer unbekannten plazentaren Störung oder die Ursache für den Abort ist, muß offen bleiben. Jedenfalls gibt es außer einer endokrinen Störung noch zahlreiche andere Ursachen für ein Abortgeschehen. Dafür sprechen auch 2 unserer HCG-Befunde, die über 100.000 IE/l bei Abortus incipiens lagen.

Nach Aussagen MEISELS und DUBREUIL - CHARROIS (1966) und vieler anderer Autoren läßt sich kein charakteristisches Zellbild in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft finden. Erst ab 13. Woche weist das normale Abstrichbild fast ausschließlich Intermediärzellen, zum überwiegenden Teil Navikularzellen, auf. Die Abschilferung ist reichlich, die Zellen gefaltet und geklumpt.

Zum Vergleich unserer Befunde, die in der letzten Spalte der Tabelle 12 niedergelegt sind, werden hier die von KOLLER und ARTNER (1953), WIED (1954), STOLL (1954) und JAEGER (1963) gefundenen Ausstrichtypen in Prozent der Gesamtzahl wiedergegeben.

Typ	Koller u. Artner	Wied	Stoll	Jaeger	eigene Befunde Gruppe B
Nav.	63,4%	65%	70%	70%	59,7%
Östr.	16%	12%	8%	6%	5,5%
Zyt.	15,6%	15%	15%	16%	23,0%
Entz.	5%	7,5%	7%	7,5%	11,8%

Tab. 12: Prozentuale Verteilung der in der Schwangerschaft gefundenen Abstrichbilder aus Stoll, Jaeger, Dallenbach-Hellwig: Gynaekologische Zytologie 1968.

KOLLER und ARTNER, sowie WIED und STOLL unterscheiden eine östrogene Proliferation von einer deutlich östrogenen Proliferation (in der Tab. 12 unter Östrogentyp zusammengefaßt), während JAEGER auf den deutlich östrogenen Proliferationstyp ganz verzichtet.

Faßt man die 2 charakteristischen Typen, den Navikulartyp und den Zytolysetyp zusammen, so liegt das charakteristische Zellbild aufgrund der Tabellenergebnisse zwischen 79-86%. Unsere Untersuchungen in der Gruppe B (Einzelabstriche) liegen mit 82,7% ebenfalls darin. Größere Unterschiede finden sich beim Entzündungstyp bzw. Östrogen-

typ, die durch die von uns unterlassene Differenzierung zwischen östrogener Proliferation und deutlich östrogener Proliferation zum Großteil bedingt sind.

RAUSCHER (1967) und HUGHES (1964) betrachten Zunahme gefalteter eosinophiler oder ausgebreiteter Superfizialzellen als eine hormonale Schwangerschaftsstörung. Es könnten somit die vor allem im 5. und 6. Schwangerschaftsmonat von uns gefundenen ausgebreiteten und einzeln liegenden Intermediärzellen und Superfizialzellen als Verschiebung des hormonalen Gleichgewichtes im Sinne eines Progesteronmangels gedeutet werden.
Zuführung von Progesteron, aber auch von Östrogenen läßt bei intakter Schwangerschaft sofort das charakteristische Schwangerschaftszellbild erscheinen. Dieses synergistische Verhalten der beiden Sexualsteroide in der Schwangerschaft erklärt auch die relativ hohe Erfolgsquote bei kombinierter Verabreichung von Östrogenen und Gestagenen zur Abortus-imminens-Prophylaxe, über die GIESEN und PAULI 1959 berichtet haben.

Warum in den ersten Schwangerschaftsmonaten der Anteil des Östrogentyps höher ist als in den abschließenden, ist noch nicht richtig geklärt. Nach HELBING (1966) hat der typische Schwangerschaftsabstrich dort einen Eosinophilen-Index unter 20% und einen Pyknose-Index unter 50%,

während in späteren Monaten der E.I. unter 6% und der P.I. unter 15% bleibt. Oft findet sich zum mutmaßlichen Ovulationstermin eine Steigerung der Indices im Sinne einer hormonalen Imbalance. Gerade dort ist aber die Abortgefahr am größten.

Noch eine Bemerkung zu der häufig benutzten Bezeichnung "östrogene Proliferation" und "deutlich östrogene Proliferation". Dieser Begriff ist eigentlich der Zeit außerhalb der Schwangerschaft entliehen, wo bekanntlich östrogene Zufuhr typische Epithelausreifung wie Größerwerden der Zellen, Eosinophilie und Kernpyknose hervorruft. Da aber, wie zuvor ausgeführt, eine Östrogenverabreichung das Zellbild zum Navikulartyp hin verschieben läßt, ist dieser Begriff hier unseres Erachtens deskriptiv zu verwenden und sagt nichts über die tatsächliche östrogene Situation aus. Treten im Laufe der Schwangerschaft plötzlich östrogene Zellbilder auf, so liegen diesen meist eine Schwangerschaftsstörung im Sinne einer Störung des Follikulin-Progesteron-Gleichgewichtes zugrunde, wie Untersuchungen von GAUDEFROY (1956) zeigten. Auch LIMA und KAMNITZER (1956) finden enge Beziehungen zwischen dem zytologischen Bild und den verschiedenen Hormonschwankungen im Ablauf der Gravidität. Allerdings beobachten sie mehrmals Anstiege der Eosinophilie und des Pyknoseindexes bis 60% ohne Zeichen einer klinischen pathologischen Veränderung. Auch unsere Abstrichbilder zeigen manchmal stärkere östrogene Proliferation ohne Zeichen einer Schwangerschaftsbedrohung.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird der Versuch unternommen, das Verhalten der HCG-Ausscheidung im Morgenurin und der Vaginalzytologie im Verlaufe der Schwangerschaft zu überprüfen, um weitere Zusammenhänge zwischen dem Gonadotropin HCG und den Sexualsteroiden aufzuklären.

Als semiquantitative Nachweismethode findet der auf einer Hämagglutinationshemmung beruhende immonologische Schwangerschaftstest Pregnosticon-(R) der Firma Organon als abgestufter Test Verwendung. Der am gleichen Tag aus dem seitlichen hinteren Scheidengewölbe entnommene Abstrich wird in Aether-Alkohol fixiert und nach einer von L i m b u r g angegebenen modifizierten Papanicolaou-Färbung gefärbt. Die Unterteilung erfolgt einmal nach dem allgemein bekannten Schema in Navikular-, Zytolyse-, Entzündungs- und Östrogentyp; danach nach rein hormonalen Gesichtspunkten in: Navikulartyp, Navikulartyp mit östrogener Proliferation und Östrogentyp.

Zur Untersuchung gelangen 25 Schwangere ab mens III, die als Gruppe A bezeichnet werden und alle 4 Wochen, bzw. 2 Wochen zur Urin- und zytologischen Kontrolle kommen. Zur Gegenüberstellung werden bei 144 Schwangeren Einzeluntersuchungen, auf die verschiedenen Schwangerschaftsmonate gleichmäßig verteilt, durchgeführt: dieses ist die Gruppe B.

Außerdem wird der 24std-Urin mit dem anschließend ausgeschiedenen Morgenurin bei einer Patientin fortlaufend und bei 11 Patientinnen einmalig in verschiedenen Schwangerschaftsmonaten in Bezug auf ihre HCG-Höhe verglichen. Nur bei 2 Patientinnen zeigt sich eine größere Differenz zwischen Morgen- und 24std-Urin, wobei der Morgenurin jedes Mal eine bedeutend höhere Konzentration aufweist.

Es erfolgt eine vergleichsweise Zusammenstellung der an der Universitätsfrauenklinik Homburg in 1 1/2 Jahren nach der gleichen Testmethode gefundenen HCG-Werte bei Patientinnen mit drohendem Abort. Diese Patientinnengruppe wird retrospektiv in eine solche mit ausgetragenem Kind und in eine solche mit stattgefundenem Abort eingeteilt.

Die HCG-Ausscheidung unterliegt großen individuellen und zeitlichen Schwankungen. Sie ist bei allen Patientinnen in den ersten Schwangerschaftsmonaten am höchsten, fällt dann steil ab und zeigt in den letzten Monaten stärker differierende Werte, wobei der Mittelwert wieder etwas ansteigt. Es wird demzufolge im 3. Schwangerschaftsmonat ein durchschnittlicher Wert von 80 000 - 100 000 IE HCG/l, im 6. Schwangerschaftsmonat von 10 000 IE HCG/l und im 9. Schwangerschaftsmonat von 25 000 IE HCG/l gefunden.

Es lassen sich typische HCG-Ausscheidungsverläufe feststellen, so daß eine Einteilung in 4 Typen erfolgt:

Typ I: Relativ niedere HCG-Ausscheidung während der gesamten Schwangerschaft. Ab 13. Schwangerschaftswoche liegt sie unter 30 000 IE/l, in der 24. - 28. Schwangerschaftswoche kann sie sogar unter 1 000 IE/l absinken, d.h. der Pregnosticon-Test wird negativ.

Typ II: Hohe HCG-Ausscheidung in der 9. - 13. Schwangerschaftswoche. Danach erhebliches Absinken, wobei der Pregnosticon-Test aber immer positiv bleibt. Zwei kleine Peaks finden sich in der 25. - 28. Woche und in der 37. - 40. Woche.

Typ III: Hohe HCG-Ausscheidung in der 9. - 13. Woche. Danach üblicher Abfall der HCG-Ausscheidungskurve. Erst ab 36. Woche wieder langsamer, aber erheblicher Anstieg mit Werten, die zwischen 30 000 und 100 000 IE/l liegen.

Typ IV: Hier finden sich in der 9. - 13. Woche hohe, dem Durchschnitt entsprechende HCG-Ausscheidungswerte, danach schwankende, uncharakteristische HCG-Verläufe.

Die meisten klinischen Komplikationen wie Praeeklampsie, essentielle Hypertonie mit vorzeitigem Blasensprung und Alteration der kindlichen HT und Rh-Situation zeigt Typ III.

Entscheidend für die Prognose der Schwangerschaft sind Verlaufskontrollen. Einmalig bestimmte Werte haben aufgrund der großen individuellen Schwankungen nur mäßigen Aussagewert.

Unter dem Gesichtspunkt der Geschlechtsverteilung auf die 4 erwähnten Typen werden im

Typ I der Mutter 4 Knaben und 1 Mädchen

Typ II der Mutter 5 Knaben und kein Mädchen

Typ III der Mutter 2 Knaben und 3 Mädchen

Typ IV der Mutter 4 Knaben und 6 Mädchen

ermittelt.

Die Mittelwerte der fortlaufend kontrollierten Schwangerengruppe A und die der einmalig kontrollierten Schwangerengruppe B zeigen keine wesentlichen Unterschiede. Dagegen haben A. imminens-Fälle und erst recht Abortfälle deutlich erniedrigte HCG-Ausscheidungswerte. Bei 2 Fällen besteht allerdings eine hohe HCG-Ausscheidung von über 150 000 IE/l in der 13. bzw. 20. Schwangerschaftswoche; trotzdem kommt es innerhalb von 2 Tagen zu einer starken Blutung, die eine Abortausräumung notwendig macht.

Die Vaginalzytologie ist im Verlaufe der Schwangerschaft beständiger; sie wechselt aber auch in der Mehrzahl der Fälle zwischen Navikular-,

Zytolyse-, Entzündungs- und Östrogentyp. Als konstanter Zelltyp - d.h. der Zelltyp bleibt in allen Schwangerschaftsmonaten gleich - zeigt sich nur der Navikular- und der Zytolysetyp. Ab dem 3. Schwangerschaftsmonat zeigen fast 2/3 aller Abstriche das typische Schwangerschaftsbild, den Navikular- oder Zytolysetyp.

Es wird versucht, die Abstrichbilder nach rein hormonalen Gesichtspunkten in Navikulartyp, Navikulartyp mit östrogener Proliferation und Östrogentyp einzuteilen. Dabei findet sich eine deutlichere östrogene Wirkung in der 13. - 16. Schwangerschaftswoche gegenüber den späteren Schwangerschaftsmonaten. Aber auch diese Einteilung läßt einen direkten Zusammenhang zwischen HCG-Änderung und Vaginalabstrich missen. Physiologische Veränderungen des HCG-Spiegels, wie z.B. das starke Absinken der Ausscheidung im 3./4. Monat, schlagen sich im zytologischen Bild nicht nieder. Erst pathologische Zustände wie Abortus imminens verändern den Vaginalabstrich als Zeichen der Fruchtbedrohung; es tritt deutliche östrogene Proliferation auf bei gleichzeitigem HCG-Abfall. Bei Spätgestosen steigt die HCG-Ausscheidung im Gegensatz zur normalen Schwangerschaft erheblich an, wobei eine zuvor vorhandene östrogene Proliferation jetzt verschwinden kann.

Bei Frühgestosen finden sich zum Teil sehr hohe, zum Teil erniedrigte HCG-Werte ohne Beeinflussung der Vaginalzytologie. Ebenfalls über-

durchschnittlich hohe Werte werden meist auch bei Zwillingsschwangerschaften gemessen, die durch die größere Plazentamasse erklärt werden können.

Zusammenfassend kann man sagen, daß nicht allen Veränderungen der HCG-Ausscheidungen Veränderungen im Vaginalabstrich folgen. Beide zusammen aber sind gute Hilfsmittel zur Erkennung einer gefährdeten Schwangerschaft. Dabei spiegelt das HCG wahrscheinlich die Vitalität des Trophoblasten und das Östrogen die Situation des Foeten wider. Einmalige Untersuchungen sagen allerdings nur wenig aus; entscheidend bei beiden sind Verlaufskontrollen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBERT, A. and DERNER, J.: Studies on the Biologic Characterization of Human Gonadotropins. VI. Nature and Number of Gonadotropins in Human Pregnancy Urine. J. Clin. Endocrin. 20 (1960): 1225

2. ANSELMINO, K. J. und HOFFMANN, F.: Über die Ausscheidung von hypophysär gebildeten gonadotropen Hormonen in der normalen Schwangerschaft und bei Schwangerschaftstoxikosen. Geburtsh. Gynäk. 114 (1937): 52

3. APOSTOLAKIS, M. und VOIGT, K.-D.: Gonadotropine G. Thieme, Stuttgart 1965:62

4. ASCHHEIM, S. und ZONDEK, B.: Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren. Klin. Wschr. 6 (1927): 1322

5. BEDOYA, J. und JIMENEZ, V.: Der Einfluß von Östrogenen und Progesteron auf die Blutkonzentration des Choriongonadotropins während der Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 182 (1953): 739

6. BEDOYA, J. M. Y. MARTOS, M.: Dosificacion de gonadotropinas des suero en la amenca de aborto. Acta gynaec. obstet. hisp.-lusit. 4 (1955) 97

7. BLOBEL, R.: Über das Choriongonadotropin S. Karger, Basel - N. Y. 1966:9

8. BONILLA, F. und SALVATIERRA, V.: Über die Bedeutung der Gonadotropinbestimmung für die Prognose des Schwangerschaftsverlaufes. Arch. Gynäk. 189 (1957):180

9. BREITNER, J.: Die Oestrogenausscheidung bei der Schwangerschaftstoxikose Arch. Gynäk. 186 (1955): 218

10. BREYVOGEL, W., GRAUDENZ, E.: Vaginalcytologie und Schwangerschaftstoxikose. Z. Geburtshilfe 156 (1961): 357

11. BRODY, S., CARLSTRÖM, G.: Human Chorionic Gonadotropin Pattern in Serum and its Relation to the Sex of the Fetus. J. Clin. Endocrin. 25 (1965): 792

12. BROWNE, I. S. L. and VENNING, E. M.: The Assay of Urinary Oestrin and Gonadotropic Substances during Pregnancy. Amer. J. Physiol. 116 (1936): 18

13. BRUX, J. de: Epithelial and Connective Tissue Modifications during Pregnancy. Acta Cytol. 3 (1959): 204

14. BURGER, H., ROTH, O. A.: Über die Beurteilung des Progesteronspiegels durch die Pregnandiolausscheidung und die Vaginal-Smear-Methode nach Papanicolaou. Gynaecologia 132 (1951): 111

15. DICZFALUSY, E.: Chorionic Gonadotropin and Oestrogens in the Human Placenta. Acta Endocrinologica (Kbh) 12 (1953): 1749

16. ERB, H., HAUSER, G. A. Oestrogen- und Pregnandiolausscheidung bei hypertensiver Spätgestose. Zbl. Gynäk. 84 (1962): 474

17. FAIRWEATHER, D. V. and LORAINE, J. A.: Urinary Excretion of Human Chorionic Gonadotrophin in Patients with Hyperemesis Gravidarum. Brit. Med. J. 5279 (1962): 666

18. GASTINEAU, C. F., ALBERT, A. and RANDALL, L. M.: The Renal Clearance of Chorionic Gonadotropic Hormone in Pregnancy and in Neoplasm of the Testis. J. Clin. Endocrin. 8 (1948): 599

19. GAUDEFROY, M.: La biocytologie vaginale: baromètre de la grossesse. C. R. Soc. franc. gynec. 26 (1956):93-100

20. GIESEN, W., PAULI, H.: Beitrag zur kombinierten Hormontherapie bei habituellem Abortus. Zbl. Gynäk. 81 (1959): 1922

21. HASENBEIN, G.: Die Gonadotropinverhältnisse bei gestörter Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. 74 (1952): 1368 - 1370

22. HELBING, W.: Pathologie der Frühschwangerschaft. Klinik der Frauenheilkunde. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 5 (1966): 36

23. HUGHES, H.E., LORAINE, J.A. and BELL, E.T.: Cytological Observations, Cervical Mucus "Ferning" and Hormone Assays in Early Pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 90 (1964): 1297

24. JAEGER, J.: Zytodiagnostik während und am Ende der Schwangerschaft. Berichte über die 1. Tagung der Deutschen Ges. für angewandte Zytologie. Dr. Ernst-Adolf Mueller München (1963): 105

25. KAESER, O.: Die Hormonbestimmungen bei Amenorrhoe. Gynäkologia 128 (1949): 2

26. KAISER, R. und EICHSTÄDTER, A.: Das Ausscheidungsverhältnis Östriol-Pregnandiol in Cyclus und Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 185 (1955): 726

27. KELLER, P.J.: Die normale und pathologische Schwangerschaft im Spiegel der Choriongonadotropinausscheidung. Gynaecologia (Basel) 163 (1967):166-171

28. KIDO, J.: Die menschliche Plazenta als Produktionsstätte des sogenannten Hypophysenvorderlappenhormons. Zbl. Gynäk. 61 (1937): 1551

29. KOLLER, A., ARTNER, J.: Die Cytologie der normalen Schwangerschaft. Gynaecologica 136 (1953): 137-151

30. LAJOS, L., SZONTAGH, F., PALI, K., GORES, J. und BASCA, A.: Die gonadotrope Aktivität der Adenohypophyse in normaler und pathologischer Schwangerschaft. Endokrinologie 30 (1953): 138

31. LAJOS, L., CSABA, I., DOMANI, S., SZEKELY, J. und BREILA, I.: In-vitro-Wirkung der Adenohypophyse von Schwangeren auf die Choriongonadotropin-Produktion. Arch. Gynäk. 190 (1958): 653

32. LAURITZEN, Ch.: Das Choriongonadotropin. Gynäk. Rdsch. 3 (1966): 1-129

33. LAX, H.: Die Bedeutung der Plazentahormone für die Entstehung und Verlauf der Toxikose. Z. Geburtsh. Gynäk. 145 (1956): 122-131

34. LEVIN, L.: The Chemistry and Physiology of the Hormones. Amer. Assoc. for the Advancement of Science (1944): 144-162

35. LIMA, O. R. und KAMNITZER, M. B.: Vaginalzytologie und Schwangerschaftstoxikose. zit. nach W. Breyvogel und E. Graudenz Z. Geburtshilfe 156 (1961): 359

36. LIMBURG, H: Die Frühdiagnose des Uteruscarcinoms. G. Thieme, Stuttgart, 2. Aufl. (1952): 59

37. LORAINE, J. A. and MATTHEW, G. D.: Chorionic Gonadotrophin in Toxaemias of Pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 57 (1950): 542

38. MEISELS, A. and DUBREUIL-CHARROIS, M.: Hormonal Cytology during Pregnancy. Acta Cytol. (Philad.) 10 (1966): 376

39. MORRIS, C. J. O. R.: Chemistry of the Gonadotropins. Brit. Med. Bull. 11 (1955): 101

40. NAPP, J. H., TONGUC, M., KARAALILER, S.: Die Östrogen- und Pregnandiolausscheidung vor, während und nach der Geburt. Arch. Gynäk. 194 (1960): 1

41. NYRI, L. und LAMPE, L.: Variante des Choriongonadotropinniveau bei drohendem Abortus und ihre Behandlung mit Praedyn. Zbl. Gynäk. 80 (1958): 112

42. PAPANICOLAOU, G.N.: Diagnosis of Early Human Pregnancy by the Vaginal Smear Method. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 22 (1925): 436

43. PAPANICOLAOU, G.N.: The Sexual Cycle in the Human Female as Revealed by Vaginal Smears. Amer. J. Anat. 52 (1933):519

44. PHILIPP, E.: Sexualhormone, Plazenta und Neugeborenes. Zbl. Gynäk. 53 (1929): 2386

45. PHILIPP, E.: Die Bildungsstätte des Hypophysenvorderlappenhormons in der Plazenta. Zbl. Gynäk. 54 (1930): 1858

46. PHILIPP, E.: Hypophysenvorderlappen und Plazenta. Zbl. Gynäk. 54 (1930): 450

47. PUNDEL, J.P. and MEENSEL, F.: Gestation et cytologie vaginale. Masson & Cie., Paris (1951): 102

48. PUNDEL, J.P.: Normal Vaginal Cytology during Pregnancy. Acta Cytol. (Philad.) 3 (1959): 211

49. RAACKE, I.D., LI, CH.H. und LOSTROH, A.J.: Zone Elektrophoresis on Starch of Human Chorionic Gonadotrophins and its Separation into two Active Components. Acta Endocrin. (Copenh.) 17 (1954):366

50. RAUSCHER, H.: Die bedrohte Schwangerschaft: Symptomatik der bedrohten Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 204 (1967): 77

51. SEMM, K.: Klinik der Frauenheilkunde. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1965), Bd. IV: 185-205

52. SHORR, E.: Effect of of Estrogens and Progesteron on Vaginal Smear in Man. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 43 (1940) 501

53. SMITH, G V.S., SMITH, O. W.: Internal Secretions and Toxemia of Late Pregnancy. Physiol. Rev. 28 (1948): 1

54. SMOLKA, H., SOOST, H.-J.: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik. Georg Thieme, Stuttgart (1965)

55. SPADONI, L. R., HORST, H., BRAY, R. E., HERMANN, W. L.: Urinary Chorionic Gonadotrop (HCG) in Normal and Abnormal Pregnancies. Obstet. and Gynec. 28 (1966): 830

56. SCHOENECK, F. J.: Gonadotrophic Hormone Concentration in Emesis Gravidarum. Amer. J. Obstet. Gynec. 43 (1942): 308

57. SCHNEIDER, W. G. und FRAHM, H.: Über das sogenannte Choriongonadotropin. Arch. Gynäk. 188 (1956): 77

58. SCHNEIDER, W. G. und FRAHM, H.: Papierelektrophoretische Aufspaltung gonadotroper Substanzen. Acta Endocrin. 36 (1961): 417

59. STAEMMLER, H.-J.: Fibel der gynäkologischen Endokrinologie. G. Thieme, Stuttgart (1968): 45-73

60. STIEVE, H.: Der Halsteil der menschlichen Gebärmutter, seine Veränderungen während der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes und ihre Bedeutung. Zschr. mikr. anat. Forschung 11 (1927): 291

61. STOCKARD, C. R. and PAPANICOLAOU, G. N.: The Existence of a Typical Oestrous Cycle in the Guinea Pig with a Study of its Histological and Physiological Changes. Amer. J. Anat. 22 (1917): 225

62. STOLL, P., JAEGER, J., DALLENBACH-HELLWEG, G.: Gynäkologische Cytologie. Springer, Berlin (1968): 149

63. VAQUEZ-LOPEZ, E.: Innervation of the Rabbit Adenohypophysis. J. Endocrin. 6 (1949): 158

64. VENNING, E.H.: Endocrine Aspects of Toxemia In: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Hoeber, New York, Bd. I, Nr. 2 (1958)

65. WIDE, L., GEMZELL, C.A.: An Immunological Pregnancy Test. Acta Endocrin. (Kbh) 35 (1960): 261

66. WIDE, L.: An Immunological Method for the Assay of Human Choriongonadotropin. Acta Endocrin. (Kbh) 70 (1962): 41

67. WIED, G.L.: Technische und terminologische Hinweise zur cytologischen Hormondiagnostik aus dem Vaginalabstrich. Röntgen-Lab. Praxis 6 (1953): 209

68. WIED, G.L.: Zytologie der Gravidität und der Menopause. In: H. Runge, gynäkol. Zytologie Theodor Steinkopff Dresden (1954): 24

69. WILSON, R.B., ALBERT, A. and RANDALL, L.M.: Quantitative Studies on the Production, Destruction and Elimination of Chorionic Gonadotrophin in Normal Pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 58 (1949):960

70. ZANDER, J.: The Rate of Production Endogenous Hormones in Pregnancy. Acta cytol. 3 (1959): 197-198

71. ZANDER, J.: Die Hormonbildung in der Plazenta und ihre Bedeutung für die Frucht. Arch. Gynäk. 198 (1962): 113-125

72. ZANDER, J.: Gynäkologie und Geburtshilfe. G. Thieme, Stuttgart, Bd. II (1967): 33-48

73. ZONDEK, B. and GOLDBERG, S.: Placental Function and Foetal Death. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 64 (1957): 1

Meinem verehrten Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. LOSKANT, danke ich für die freundliche Überlassung und wohlwollende Förderung meiner Arbeit, insbesondere für die unabhängig von mir vorgenommene Befundung der zytologischen Abstriche zur objektiven Beurteilung.

An dieser Stelle sage ich auch Dank all den in der Schwangerenambulanz tätigen Ärzten, med. techn. Assistentinnen und Schwestern der Universitätsfrauenklinik Homburg für ihre Mithilfe bei der Sammlung der Morgenurine und bei der Abstrichentnahme.

LEBENSLAUF

Geboren am 15. 1. 1933 in Berlin als zweites Kind des Ministerialamtmannes Alois Gollinger und seiner Ehefrau Frieda geb. Zimmermann.

1939 - 1943	Besuch der Volksschule in Ettlingen/Baden
1943 - 1952	Besuch des dortigen Realgymnasiums
1952	Ablegung der Reifeprüfung mit der Note "sehr gut"
1952 - 1953	Stipendium am Goucher College in Baltimore, USA
1953 - 1957	Medizinstudium an der Karl-Rupprecht-Universität in Heidelberg mit zweisemestriger Beurlaubung
1955	Eheschließung mit Dr. Heinrich Zieger in Landau, Pfalz
1957	Ablegung des Physikums in Heidelberg mit der Note "sehr gut"
1957 - 1958	Medizinstudium an der Universität des Saarlandes
1958 - 1959	Medizinstudium an der Universität in Heidelberg und Exmatrikulation im 8. Fachsemester nach zweisemestriger Beurlaubung aus familiären Gründen
1967 - 1969	Re-Immatrikulation und Fortsetzung des Medizinstudiums an der Universität des Saarlandes
1969	Ablegung des medizinischen Staatsexamens an derselben Universität mit der Note "sehr gut".